

Nicht schwere Hypoglykämien
und deren Begleitfaktoren
bei Patienten mit Diabetes mellitus

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Katharina Reise

geboren am 12.10.1987 in Hildburghausen

Gutachter:

- 1. Prof. Dr. Ulrich Alfons Müller, Jena**
- 2. Prof. Dr. Jochen Gensichen, Jena**
- 3. PD Dr. med. Ralf Schiel, Ostseebad Heringsdorf**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.10.2015

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	8
2 Einleitung	10
2.1 Klassifikation und Prävalenz des Diabetes mellitus	10
2.2 Hypoglykämien als Nebenwirkung und Limitation der Diabetestherapie	10
2.2.1 Therapie des Diabetes mellitus	10
2.2.2 Hypoglykämien	11
2.2.3 Definition von Hypoglykämien	12
2.2.4 Symptome und Wahrnehmungsstörungen von Hypoglykämien	13
2.2.5 Angst vor Hypoglykämien	13
2.2.6 Kosten von Hypoglykämien für das Gesundheitssystem	14
2.3 Diabetes und Berufstätigkeit	14
3 Ziele der Arbeit	16
4 Methodik	17
4.1 Studiendesign	17
4.2 Vorabstichprobe	17
4.3 Datenerfassung mittels Fragebogen	17
4.4 Durchführung der Befragung	19
4.5 Patientenauswahl	20
4.6 Messparameter	21
4.6.1 Definition von nicht schweren Hypoglykämien	21
4.6.2 Definition von schweren Hypoglykämien	21
4.6.3 HbA _{1c}	21
4.6.4 Body-Mass-Index	22
4.6.5 Blutdruck	22
4.6.6 Blutglukose	22
4.6.7 Insulinbedarf	22
4.6.8 Sozialstatus	23

4.7 Patienten	23
4.7.1 Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus	23
4.7.2 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus	24
4.8 Die elektronische Patientenakte EMIL®	26
4.9 Statistik	26
5 Ergebnisse	28
5.1 Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien	28
5.1.1 Regressionsanalyse zu der Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien	29
5.1.2 Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien in der Vorabstichprobe	30
5.2 Symptome nicht schwerer Hypoglykämien (Mehrfachnennung möglich)	30
5.2.1 Blutglukoseschwelle erster Hypoglykämiesymptome	32
5.2.2 Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung	32
5.3 Umstände nicht schwerer Hypoglykämien	34
5.3.1 Ursachen (Mehrfachnennung möglich)	34
5.3.2 Zeitpunkt (Mehrfachnennung möglich)	35
5.3.3 Orte (Mehrfachnennung möglich)	36
5.3.4 Personen in der Nähe und eventuell geleistete Hilfe (Mehrfachnennung möglich)	36
5.3.5 Notwendigkeit von Fremdhilfe (Mehrfachnennung möglich)	38
5.4 Angst vor Hypoglykämien	40
5.5 Berufstätige Patienten und Hypoglykämien	41
5.6 Schwere Hypoglykämien	42
6 Diskussion	45
6.1 Erfassung und Definition von Hypoglykämien	45
6.1.1 Hypoglykämien und Blutglukoseselbstkontrolle	45
6.1.2 Nicht schwere Hypoglykämien	46
6.1.3 Schwere Hypoglykämien	47
6.2 Therapieziele und HbA _{1c}	48
6.3 Vergleich der vorliegenden Studie	51
6.3.1 Patientencharakteristika	51
6.3.2 Nicht schwere Hypoglykämien	51

6.3.3 Schwere Hypoglykämien	52
6.3.4 Hypoglykämiesymptome	54
6.3.5 Hypoglykämiewahrnehmungsstörung	55
6.3.6 Zeitliches Auftreten nicht schwerer Hypoglykämien	55
6.3.7 Angst vor Hypoglykämien	56
6.3.8 Hypoglykämien und Berufstätigkeit	56
6.4 Bedeutung von Patientenschulung	57
6.5 Inanspruchnahme tertiärer Behandlungseinrichtungen	58
6.6 Weitere Besonderheiten und limitierende Faktoren dieser Untersuchung	59
7 Schlussfolgerungen und Ausblick	61
8 Literatur- und Quellenverzeichnis	63
9 Anhang	69
9.1 Fragebogen Hypoglykämien	69
9.2 Tabellenverzeichnis	75
9.3 Abbildungsverzeichnis	76
9.4 Danksagung	77
9.5 Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
9.6 Ehrenwörtliche Erklärung	79

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ADA	American Diabetes Association
BGSM	Blutglukoseselbstmessung
BMI	Body-Mass-Index in kg/m ²
CDA	Canadian Diabetes Association
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpentherapie)
CT	Konventionelle Insulintherapie
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial
DEGS1	1. Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DMP	Disease-Management-Programm
EHIS	European Health Interview Survey
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde
EMIL®	Elektronisches Medizinisches Informationssystem zur Langzeitdokumentation chronischer Erkrankungen
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin A _{1c} in %
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
KI	Konfidenzintervall
OAD	Orale Antidiabetika
MODY	Maturity onset of Diabetes
NSH	Nicht schwere Hypoglykämien

SH	Schwere Hypoglykämien
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
Tab	Tabelle
UKPDS	United Kingdom Prospective Study

1 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Hypoglykämien sind die häufigste Nebenwirkung der medikamentösen Diabetestherapie. Schwere Hypoglykämien sind weithin akzeptiert als Bewertungskriterium für die Therapie. Wegen zunehmender Verbesserung der Behandlung sind schwere Hypoglykämien seltene Ereignisse, vor allem bei nicht insulinbehandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes. Somit gewinnen innerhalb aktueller Medikamentenstudien nicht schwere Hypoglykämien an Bedeutung und werden regulär miterfasst. Vergleiche zu etablierten Medikamenten und Therapieregimen der Routineversorgung fehlen. Ziel dieser Arbeit war es Hypoglykämien, deren Umstände und Bedeutung in einem Kollektiv der ambulanten Versorgungseinrichtung zu untersuchen.

Methodik: In einer Querschnittstudie erfassten wir die Häufigkeit von Hypoglykämien und deren Begleitfaktoren bei 650 Patienten mit Diabetes in der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten des Universitätsklinikums Jena mit einem Fragebogen: 162 Patienten mit Typ 1 Diabetes (T1DM): Alter 50 Jahre, Diabetesdauer 21 Jahre, BMI 27 kg/m², HbA_{1c} 6,9 %; 488 Patienten mit Typ 2 Diabetes (T2DM): Alter 67 Jahre, Zeit seit Diagnose 16 Jahre, BMI 33 kg/m², HbA_{1c} 6,7 %, Insulintherapie 81 %. Zum Therapiestandard gehört die Dokumentation der Glukoseselbstmessungen und der Hypoglykämien im Diabetestagebuch. Nicht schwere Hypoglykämien wurden definiert als Zustand mit typischen Symptomen einer Hypoglykämie und rascher Besserung nach Kohlenhydratzufuhr oder einem Blutglukosemesswert unter 2,2 mmol/l (40 mg/dl) auch ohne Symptome. Ereignisse mit Notwendigkeit einer intravenösen Glukose- oder intramuskulären Glukagoninjektion wurden als schwere Hypoglykämie definiert. Klinische und laborchemische Daten stammen aus der elektronischen Patientenakte EMIL®. Der HbA_{1c} wurde DCCT adjustiert.

Ergebnisse: Nicht schwere Hypoglykämien hatten 98 % der Patienten mit T1DM und 54 % der Patienten mit T2DM, dabei 62 % der Patienten mit Insulintherapie und 43 % ohne Insulintherapie. Die mittlere Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien war 1,61 Episoden pro Patientenwoche für T1DM und 0,22 für T2DM, dabei 0,26 für T2DM mit

Insulintherapie, 0,16 für T2DM mit insulinotroper oraler Medikation und 0,01 mit nicht-insulinotropen Medikamenten. Autonome Hypoglykämiesymptome sind bei allen Diabetestypen häufiger als neuroglykopen. Die Blutglukoseschwelle erster Hypoglykämiesymptome war bei Patienten mit T1DM im Mittel bei 3,3 mmol/l, bei insulinbehandelten Patienten mit T2DM 3,7 mmol/l, bei Patienten mit insulinotropen oralen Antidiabetika 4,3 mmol/l. Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen hatten 11 % (n=18) der Patienten mit T1DM und 1 % (n=4) der Patienten mit insulinbehandelten T2DM. Die häufigste Ursache für das Auftreten nicht schwerer Hypoglykämien war körperliche Anstrengung bzw. Sport in allen Diabetestypen. Am häufigsten traten nicht schwere Hypoglykämien in den Zeiten zwischen den Mahlzeiten und in der Wohnung auf, meist im Beisein des Lebenspartner. Patienten, bei denen Fremdhilfe notwendig war, hatten signifikant häufiger schwere Hypoglykämien in den letzten zwölf Monaten. Frauen hatten in beiden Diabetestypen mehr Angst vor Hypoglykämien. Bei Patienten mit T2DM zeigte sich zudem mehr Angst vor Hypoglykämien mit steigender Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien und geringerem Alter. Nicht schwere Hypoglykämien am Arbeitsplatz hatten bereits 78 % bzw. 84 % der berufstätigen Patienten mit T1DM und ICT bzw. CSII sowie 60 % bzw. 33 % bei T2DM und Insulintherapie bzw. insulinotroper Medikation. Die Prävalenz schwerer Hypoglykämien in den letzten zwölf Monaten ist bei berufstätigen Patienten mit T1DM und intensivierter Insulintherapie 6,6 % und bei Insulinpumpentherapie 10,6 % in den letzten zwölf Monaten, wobei nicht erfasst wurde, ob sich diese am Arbeitsplatz ereignet haben. Schwere Hypoglykämien traten bei 8,6 % der Patienten mit T1DM und bei 1,8 % der Patienten mit insulinbehandelten T2DM auf.

Schlussfolgerungen: Diese Untersuchung zeigt vergleichbare Ergebnisse zu vorangegangenen Studien, diesmal mit einer niedrigeren Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien bei gut geschulten Patienten in einer ambulanten Kohorte von Patienten mit T1DM und T2DM. Der Vorteil neuerer Diabetesmedikamente, das reduzierte Risiko nicht schwerer Hypoglykämien, verliert an Bedeutung angesichts der niedrigen Frequenz nicht schwerer Hypoglykämien bei T2DM Patienten mit oraler Medikation. Die steigende Häufigkeit von nicht schweren Hypoglykämien bei Patienten mit insulinbehandelten T2DM mit längerer Diabetesdauer, häufigeren Insulininjektionen und

mehr schweren Hypoglykämien kann kritisch als Hinweis für Überhandlung oder Notwendigkeit regelmäßiger Wiederholungsschulungen gesehen werden.

2 Einleitung

2.1 Klassifikation und Prävalenz des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus gilt heute als Definition für eine Gruppe heterogener Störungen des Stoffwechsels, die durch eine chronische Hyperglykämie gekennzeichnet sind. Die Ursache ist eine gestörte Sekretion und/oder Wirkung des Peptidhormons Insulin, welches in den β -Zellen der Langerhansschen Inseln synthetisiert wird.

Die aktuelle Klassifikation der American Diabetes Association von 2013 unterscheidet vier verschiedene Typen. Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) entsteht durch Destruktion der β -Zellen, die üblicherweise zum absoluten Insulinmangel führt. Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) resultiert aus einer progredienten Insulinsekretionsstörung auf der Grundlage einer Insulinresistenz. Zu einer dritten Gruppe werden andere spezifische Typen des Diabetes gezählt, für die zumeist genetische Defekte ursächlich sind (MODY). Die vierte Form beschreibt einen in der Schwangerschaft diagnostizierten Diabetes mellitus, den sogenannten Gestationsdiabetes. (ADA 2013)

Die aktuellsten Daten zur Prävalenz von Diabetes mellitus in Deutschland stammen aus der DEGS1 (1. Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland), die Daten zu Personen mit bekanntem Diabetes aus der Wohnbevölkerung von 2008 bis 2011 erfasst hat. Erwachsene im Alter von 18 bis 79 Jahren zeigten hierbei eine Lebenszeitprävalenz von 7,2 % (Frauen 7,4 %; Männer 7,0 %). In der DEGS1 lag der Anteil der Patienten mit T1DM bei 1,1 %. (Heidemann et al. 2013)

2.2 Hypoglykämien als Nebenwirkung und Limitation der Diabetestherapie

2.2.1 Therapie des Diabetes mellitus

Zur Reduktion von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen gilt es Blutglukosewerte und HbA_{1c} zu optimieren. (Ohkubo et al. 1995, DCCT 1993, UKPDS

1998) Bei Patienten mit T1DM ist wegen des absoluten Insulinmangels primär eine Therapie mit Insulin notwendig. Hierbei lassen sich Normal- und Analoginsuline unterscheiden, die jeweils kurz- oder langwirksam sind, wobei es auch eine Kombination von kurz- und langwirksamen Insulinen, sogenannte Kombinationsinsuline, gibt. Die früher durchgeführte konventionelle Insulintherapie (CT) mit der Verwendung von Kombinationsinsulin wurde von der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) abgelöst. Außerdem gibt es einen zunehmenden Anteil an Patienten, die mit kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion (CSII) versorgt sind. Strukturierte Schulung bei Patienten mit T1DM führen zu einer signifikanten Verbesserung von HbA_{1c} und Häufigkeit schwerer Hypoglykämien. (Schiel et al. 1998, Sämann et al. 2005) Bei Patienten mit T2DM empfiehlt die Nationale Versorgungsleitlinie zur Therapie der Typ 2 Diabetes eine Stufentherapie. Die erste Stufe, die auch für alle weiteren Therapiestufen gilt, umfasst Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und eventuell Entwöhnung des Rauchens. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung erfolgt im nächsten Schritt die pharmakologische Monotherapie. Auf der dritten Stufe beginnt die Gabe von Medikamenten, die zu Hypoglykämien führen können, und mit der vierten Stufe wird eine Insulintherapie initiiert. Somit kommt neben der Vermeidung von Folgeerkrankungen ein weiteres Therapieziel hinzu: die Vermeidung von Akutkomplikationen wie Hypoglykämien. (BÄK et al. 2013)

2.2.2 Hypoglykämien

Hypoglykämien sind die häufigste Nebenwirkung und somit auch wichtigste Limitation der medikamentösen Diabetestherapie. Dabei steht die Insulintherapie wegen des größten Risikos für Hypoglykämien im Mittelpunkt. Seltener können auch insulintrope orale Antidiabetika zu Hypoglykämien führen. Da schwere Hypoglykämien potentiell lebensbedrohliche Zustände sind, ist deren Vorkommen primärer Fokus für die Qualität in der Diabetesbehandlung. In aktuellen Therapien sind schwere Hypoglykämien eher seltene Ereignisse, sodass deren Häufigkeit allein in der Evaluation der Therapiequalität auf primärer und sekundärer Ebene nicht ausreichend ist. (Müller et al. 2008, Sämann et al. 2012) So sind zur Bewertung neuer Medikamente und Therapien, vor allem

hinsichtlich eines Zusatznutzens, die Erfassung häufiger vorkommender Kriterien notwendig.

Die Cochrane Collaboration hat nicht schwere Hypoglykämien als Bewertungskriterium für neue Medikamente vorgeschlagen, nachdem in der Übersichtsarbeit zu Basalinsulinen keine der eingeschlossenen Untersuchungen signifikante Unterschiede für die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien zeigte. (Horvath et al. 2007)

Der Vergleich des Inhibitors der Dipeptidylpeptidase 4 (Linagliptin®) gegen einen häufig eingesetzten Sulfonylharnstoff (Glimepirid®) zeigte eine niedrige Frequenz von Hypoglykämien bei Patienten mit Linagliptin®-Therapie. (Gallwitz et al. 2012) Der Vergleich zwischen humanem Glucagon-like Peptid 1 - Analoga (Liraglutid®) und Sulfonylharnstoff (Glimepirid®) zeigte eine signifikant geringere Prävalenz nicht schwerer Hypoglykämien in der Liraglutid®-Gruppe. (Nauck et al. 2012)

Dabei fällt wiederholt innerhalb großer Übersichtsarbeiten eine unzureichende Datenlage, insbesondere über nicht schwere Hypoglykämien als Vergleichskriterium, zu oraler Medikation bei Patienten mit T2DM auf. (Hemmingsen et al. 2013, IQWiG 2009a) Mit der Zielstellung zukünftige Studien mit bekannten Therapiestrategien zu vergleichen, sind zunächst gut etablierte Therapieregime zu untersuchen.

2.2.3 Definition von Hypoglykämien

Eine weitere Hürde in der Nutzung nicht schwerer Hypoglykämien zur Bewertung der Diabetestherapiequalität ist die Uneinheitlichkeit der Definition, die vom medizinischen Fachpersonal genutzt wird. Eine alte und praktische Definition von Hypoglykämien stellte 1938 Allen Whipple auf. Er beschrieb eine Trias aus Symptomen vereinbar mit einer Hypoglykämie, einer niedrigen Blutglukosekonzentration und Besserung der Symptome nach Anstieg der Blutglukose. (Whipple 1938) Aktuell fordert die American Diabetes Association (ADA) lediglich einen Blutglukosemesswert von kleiner als 3,9 mmol/l für das Vorliegen einer Hypoglykämie. (ADA 2013) Die Canadian Diabetes Association (CDA) legt in ihren Guidelines von 2013 einen Messwert von kleiner als 4,0 mmol/l und Besserung von Hypoglykämiesymptomen nach Kohlenhydratzufuhr als Definition fest. (Clayton et al. 2013) Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)

definiert einen Grenzwert von kleiner als 3,0 mmol/l und die rasche Besserung der Symptome nach Kohlenhydratzufuhr als nicht schwere Hypoglykämie. (EMEA 2012) Ebenso different gestaltet sich die Definition schwerer Hypoglykämien mit dem Kriterium der Fremdhilfe, da hierbei die Art der Fremdhilfe von sämtlicher Hilfestellung Dritter ohne Information bezüglich der Notwendigkeit bis zur Fremdhilfe mittels muskulärer Injektion von Glukagon oder intravenösen Glukosegabe reicht. (ADA 2013, EMEA 2012, Whipple 1938, Clayton et al. 2013) Diese uneinheitlichen Definitionen erschweren den Vergleich von Untersuchungen zu Hypoglykämien beträchtlich.

2.2.4 Symptome und Wahrnehmungsstörungen von Hypoglykämien

Es werden autonome (sympathikotone bzw. parasympathikotone) und neuroglykopenische Hypoglykämiesymptome unterschieden. Autonome Hypoglykämiesymptome sind in den verschiedenen Diabetestypen häufiger. Mit rezidivierenden Hypoglykämien zeigt sich ein zunehmender Verlust der sympathikoadrenergen Reaktion und somit weisen Patienten vermehrt neuroglykopenische Symptome auf. (Donnelly et al. 2005) Weiterhin treten durch gestörte Wahrnehmung von Hypoglykämiesymptomen durch Reduktion der Gegenregulation nach wiederholten leichten Hypoglykämien vermehrt schwere Hypoglykämien auf. (Cox et al. 2007, Holstein et al. 2003) Hierbei ist gestörte Hypoglykämiewahrnehmung potentiell durch strikte Vermeidung von Hypoglykämien reversibel. (Hermanns et al. 2007)

2.2.5 Angst vor Hypoglykämien

Hypoglykämien können sehr selten letal verlaufen, sodass Angst vor Hypoglykämien eine verständliche Reaktion darstellt. (Cryer 2004, Heller et al. 1999) Diese nimmt bei Patienten mit T2DM mit steigender Anzahl von milden und schweren Hypoglykämien zu. (Cox et al. 1987) So sind Hypoglykämien ein limitierender Faktor in der Diabetestherapie als signifikante Barriere bei der Umsetzung der langfristigen Zielstellung und die Angst vor Hypoglykämien ist eine zusätzliche psychologische Belastung für T2DM Patienten. (Cryer 2002) Für Patienten mit T1DM zeigt sich kein derartiger Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Hypoglykämien und Sorgen über milde und schwere Hypoglykämien. (Pramming et al. 1991)

2.2.6 Kosten von Hypoglykämien für das Gesundheitssystem

Die mittleren Kosten für die Behandlung und Nachsorge bei schweren Hypoglykämien sind in Deutschland für Patienten mit T2DM höher als für Patienten mit T1DM (533 vs. 441 €). Diese Beobachtung ist vergleichbar mit anderen europäischen Staaten wie Spanien (691 vs. 577 €) und dem Vereinigten Königreich (537 vs. 236 €). Die durchschnittlichen Kosten für eine schwere Hypoglykämie, die zu einem Krankenhausaufenthalt führt, liegen erwartungsgemäß deutlich höher: Deutschland 3023–3298 €, Spanien 1404–1424 € und Vereinigtes Königreich 887–892 €. Für nicht hospitalisierte Patienten sind Kosten für Arztbesuche, Patientenschulungen, Blutglukosemessung und Telefonate vordergründig. (Hammer et al. 2009)

2.3 Diabetes und Berufstätigkeit

Hypoglykämien können mit einer Verminderung der kognitiven Reaktionsfähigkeit einhergehen und zu Gefahren für den Patienten und seine Umgebung insbesondere auch im Beruf führen. Die arbeitsmedizinischen Richtlinien nutzen die Häufigkeitsangaben zweier großer Therapiestudien, die bereits mehr als 20 Jahre alt sind und Häufigkeiten von Hypoglykämien innerhalb eines selektierten Kollektives mit auch nicht berufstätigen Patienten erfassten. So heißt es, dass 10 % der insulinbehandelten Patienten mindestens eine schwere Hypoglykämie pro Jahr haben und bei konventioneller Insulintherapie zwei bis drei nicht schwere Hypoglykämien pro Woche auftreten. (DCCT 1993, UKPDS 1998) Bei Kindern mit bekanntem Diabetes erfolgt schon frühzeitig eine Beratung hinsichtlich der späteren Berufswahl. So gibt es gewisse Einschränkungen in Berufen mit einer hohen tätigkeitsbezogenen Gefährdung wie zum Beispiel im Polizeidienst oder als Pilot, aber auch eine Tätigkeit in der Personenbeförderung oder als LKW-Fahrer. Für berufstätige Menschen, die an Diabetes erkranken, können sich so beträchtliche Veränderungen hinsichtlich ihrer bisherigen Tätigkeit ergeben. Hierbei unterscheiden die arbeitsmedizinischen Richtlinien einerseits die Hypoglykämiegefährdung, die durch insulinotrope Medikation oder die Initiierung einer Insulintherapie entsteht, und die Beeinträchtigung durch

Folgeerkrankungen des Diabetes. Für an T2DM erkrankte Berufstätige beginnt die Therapie entsprechend des Stufenplanes meist mit der Änderung des Lebensstils, gefolgt von der Gabe nicht-insulinotroper Medikation bei unzureichender Stoffwechselkontrolle, welche weiterhin unproblematisch hinsichtlich der Hypoglykämiegefährdung gesehen werden. Mit dem Schritt zur nächsten Stufe, dem Einsatz insulinotroper Medikation oder der Initiierung einer Insulintherapie, wird der Insulinvermeidungszwang genannt. Dieser Begriff beinhaltet die Toleranz von Hyperglykämie seitens der Patienten mit der gleichzeitigen Gefährdung ihrer Gesundheit durch das Risiko möglicher Komplikationen, um die Arbeitsunfähigkeit durch Therapieintensivierung zu vermeiden. (Rinnert und Neubauer 2012)

3 Ziele der Arbeit

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

1. Querschnittsanalyse der Häufigkeit von nicht schweren und schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus in einer ambulanten Versorgungseinrichtung.
2. Erfassung von begleitenden Faktoren und verschiedenen Charakteristika, um Patienten mit erhöhtem Risiko für Hypoglykämien zu identifizieren (Alter, Diabetesdauer, Geschlecht, BMI, Insulindosis, Anzahl der Insulininjektionen, HbA_{1c}, Häufigkeit von schweren Hypoglykämien und Blutglukoseselbstkontrollen, Art und Blutglukoseschwelle von Hypoglykämiesymptomen, Ursachen und Zeitpunkt von Hypoglykämien, Ort und Personen in der Nähe sowie eventuell geleistete Fremdhilfe und deren Notwendigkeit, Hypoglykämiewahrnehmungsstörung).
3. Erfassung der Häufigkeit und begleitenden Umständen von Hypoglykämien für den Alltag berufstätiger Patienten mit Schwierigkeiten am Arbeitsplatz.
4. Untersuchung subjektiver Bedeutung für das Gesamtkollektiv mit Häufigkeit, Intensität und Umständen von Angst vor Hypoglykämien.
5. Untersuchung zur Größe des notwendigen Patientenkollektives für zukünftige Analysen nicht schwerer Hypoglykämien innerhalb der kontinuierlichen Qualitätssicherung.

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde als Querschnittsanalyse in der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Klinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikum Jena durchgeführt. Über einen Zeitraum von drei Monaten wurden Hypoglykämien und deren Umstände bei allen ambulanten Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mittels Fragebogen erfasst. Zum Therapiestandard gehört die Dokumentation von Blutglukoseselbstmessungen und Hypoglykämien im Diabetestagebuch. Patienten mit den folgenden Merkmalen wurden nicht in die Analyse eingeschlossen: keine medikamentöse Diabetestherapie, Initiierung einer Therapie mit Insulin oder insulintropen oralen Antidiabetika in den letzten zwölf Monaten.

4.2 Vorabstichprobe

Einen Monat vor Beginn der Datenerhebung mittels Fragebogen erfolgte die Erfassung der Häufigkeit von nicht schweren Hypoglykämien bei einer konsekutiven Stichprobe von 50 ambulanten Patienten der vorangegangenen Tage. Hierfür wurden in der Patientenakte EMIL® dokumentierte Ereignisse ausgewertet, die von den Patienten im Diabetestagebuch standardmäßig dokumentiert und bereits in einem dafür neu eingerichteten Datenfeld der digitalen Krankenakte sowie innerhalb der ärztlichen Anamnese erfasst wurden.

4.3 Datenerfassung mittels Fragebogen

Die Patienten wurden mittels eines standardisierten Fragebogens zur Häufigkeit von Hypoglykämien und deren Umständen befragt. Die Erstellung des Fragebogens orientierte sich an einer vorangegangenen Studie zu den Risikofaktoren schwerer Hypoglykämien sowie an den oben genannten offenen Fragestellungen. (Mühlhauser et al. 1998) Am 17.08.2009 erfolgte unter dem geplanten Setting zunächst eine

Optimierung des Fragebogens durch aktive Befragung von Patienten. Die Antwortmöglichkeiten zur Frage nach der Häufigkeit von nicht schweren Hypoglykämien wurden für Patienten erweitert, die weniger als eine Hypoglykämie pro Monat hatten. Das Unterzuckerungszeichen Verwirrtheit wurde durch Sehstörungen ersetzt. Es ergab sich eine Änderung innerhalb der Reihenfolge der Fragen zur Verbesserung der logischen Abfolge. Für Patienten mit Diabetesmanifestation nach dem Renteneintritt wurde die Frage nach Schwierigkeiten am Arbeitsplatz um eine Antwortmöglichkeit erweitert. Die endgültige Version des verwendeten Fragebogens befindet sich im Kapitel Anlagen.

Die erste Frage diente zur Überprüfung, ob Patienten Symptome von Hypoglykämien richtig einordnen können, um das Risiko falsch niedriger Häufigkeiten nicht schwerer Hypoglykämien aufgrund von Nichterkennen zu minimieren. Hierfür sollten die Patienten aus einer Zusammenstellung verschiedener Symptome erhöhter wie auch erniedrigter Blutglukose jene auswählen, die für Unterzuckerungen typisch sind. Falls diese Frage nicht korrekt beantwortet werden konnte, wurde in einer persönlichen Befragung durch die Doktorandin das Vorliegen von nicht schweren Hypoglykämien untersucht. Für die weitere Auswertung wurde dieses Item dann nicht mehr berücksichtigt.

Mit der zweiten Frage erfassten wir die Häufigkeiten schwerer Hypoglykämien während der letzten zwölf Monate sowie während der gesamten Erkrankungsdauer. Anschließend folgte der Hinweis, dass alle weiteren Fragen sich ausschließlich auf nicht schwere Hypoglykämien beziehen. Dabei untersuchten wir als nächstes die Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien in den letzten zwölf Monaten. Hierfür erfassten wir die Häufigkeit der standardmäßig im Diabetestagebuch dokumentierten nicht schweren Hypoglykämien in der vorangegangenen Zeit. Für nichtbetroffene Patienten waren die folgenden Fragen irrelevant, sodass sie mit der abschließenden Frage über die Angst vor Hypoglykämien fortsetzten.

Alle Patienten mit nicht schweren Hypoglykämien in den letzten zwölf Monaten wurden anschließend zu Details der Hypoglykämien befragt, sowohl zu dem Auftreten von verschiedenen Hypoglykämiesymptomen, wie z.B. Schwitzen, Herzklopfen etc., als

auch zu dem Blutglukosemesswert, bei dem die Patienten erste Symptome wahrnehmen. Unsere Einteilung hinsichtlich Hypoglykämiewahrnehmungsstörung beruht auf dem Item, ob Ereignisse mit Messwerten unter 2,2 mmol/l bzw. 40 mg/dl ohne Symptome aufgetreten sind. Des Weiteren befragten wir die Patienten über mögliche Ursachen für das Auftreten von nicht schweren Hypoglykämien sowie über die Zeiten und Orte der Ereignisse, wobei jeweils Mehrfachnennungen möglich waren. Hinsichtlich des Punktes Fremdhilfe sollten die Patienten angeben, welche Personen sich während nicht schwerer Hypoglykämien in der Nähe befanden und eventuell Hilfestellung leisteten. Wir fragten, ob Gegenmaßnahmen durch die Patienten selbst ergriffen wurden oder andere Personen helfen mussten. Zudem fragten wir nach der Art der Maßnahmen, die zur Behebung der Unterzuckerung angewendet wurden, sowie die subjektive Beurteilung der Wirksamkeit dieser Gegenmaßnahmen. Weiterhin erfragten wir die Angst vor Hypoglykämien, Schwierigkeiten am Arbeitsplatz sowie Beeinträchtigung durch Unterzuckerungen. Hierfür sollten die Patienten mittels Likert-Skala die jeweilige Intensität angeben, wobei „1“ die geringste Ausprägung und „6“ die höchste Ausprägung darstellte.

Der Fragebogen umfasste insgesamt sechs Seiten mit den genannten Items. Das Deckblatt beinhaltete eine Patienteninformation, in der die Zielstellung der vorliegenden Untersuchung kurz erläutert wurde und über Hinweise zum richtigen Ausfüllen, Verwendung der Daten sowie die Möglichkeit der Hilfestellung aufgeklärt wurde. Auf der letzten Seite erteilten die Patienten durch eine Unterschrift ihr Einverständnis zur Speicherung der erhobenen Daten in Ihrer Patientenakte.

4.4 Durchführung der Befragung

In dem Zeitraum vom 18. August bis 17. November 2009 wurden alle ambulanten Patienten der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Jena mit dem oben genannten Fragebogen zu Hypoglykämien befragt. Jeder Patient bekam bereits bei der Anmeldung einen Fragebogen, mit der Bitte diesen in der Wartezeit auszufüllen. Die Patienten wurden nochmals darauf hingewiesen, dass sie bei Verständnisproblemen oder weiteren

Fragen jederzeit die Möglichkeit haben, die verantwortliche Medizinstudentin (Katharina Reise) oder medizinisches Fachpersonal anzusprechen und es wurden Hilfestellungen zum Ausfüllen des Fragebogens angeboten. Die Teilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis und die Patienten stimmten auf der letzten Seite des Bogens mit ihrer Unterschrift der Speicherung der erhobenen Daten in ihrer Akte zu. Der ausgefüllte Fragebogen sollte noch während des Aufenthaltes bei der Doktorandin, dem medizinischen Fachpersonal oder dem behandelten Arzt abgegeben werden. Bei Versäumnissen wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und bei Bedarf der Fragebogen postalisch zugesandt. Die Fragebögen wurden für die spätere Zuordnung zu den klinischen sowie laborchemischen Daten mit dem Patientennamen und der persönlichen Identifikationsnummer versehen.

4.5 Patientenauswahl

Für die vorliegende Untersuchung wurden alle Patienten mit Diabetes mellitus mit medikamentöser Diabetestherapie eingeschlossen. Die Teilnahme an strukturierten Schulungsprogrammen gehört zum Standard der Behandlung unserer Patienten (<http://www.patientenschulungsprogramme.de>). Im weiteren Verlauf wurden nur Patienten betrachtet, deren bekannte Diabetesdauer mindestens zwölf Monate betrug, da sich einige Parameter auf die Zeitdauer der letzten zwölf Monate beziehen. Zudem sollte sowohl eine Neueinstellung auf insulinfreisetzende Medikamente oder Insulin als auch eine Umstellung der jeweiligen Medikation mindestens zwölf Monate zurückliegen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mit ihrer Unterschrift die freiwillige Teilnahme und Erlaubnis zur Datenspeicherung gaben und mindestens die Häufigkeiten von schweren und nicht schweren Hypoglykämien angaben. Unvollständig ausgefüllte Fragebögen wurden, soweit es möglich war, durch anschließende persönliche Befragung ergänzt. Dennoch fehlten bei einzelnen Patienten die Angaben zu Charakteristika und Umstände von nicht schweren Hypoglykämien. Dies wurde bei der statistischen Auswertung entsprechend beachtet und wird in den Ergebnissen explizit erwähnt.

4.6 Messparameter

Klinische Daten wie Geschlecht, Alter, Diabetesdauer, HbA_{1c}, Diabetestherapie, soziale Situation, Sozialstatus, Körpergewicht und –länge, der errechnete BMI, Blutdruck, Insulindosis, Zahl der Injektionen pro Tag und Häufigkeit der Blutglukoseselbstmessung pro Woche wurden der elektronischen Patientenakte EMIL® (www.itc-ms.de) entnommen und dienten der Charakterisierung der Patienten als auch der Beurteilung der aktuellen Behandlungsqualität.

4.6.1 Definition von nicht schweren Hypoglykämien

Nicht schwere Hypoglykämien wurden definiert als Zustand mit typischen Symptomen einer Hypoglykämie und rascher Besserung nach Kohlenhydratzufuhr oder einem Blutglukosemesswert unter 2,2 mmol/l (40 mg/dl) auch ohne Symptome. (Whipple 1938, Marks 1976) Die Häufigkeit wird stets pro Patient pro Woche angegeben. Diese wurde für Patienten mit weniger als einer Hypoglykämie pro Woche jeweils auf das Jahr hochgerechnet und durch die Gesamtanzahl der Wochen pro Jahr geteilt (z.B. eine Hypoglykämie pro Monat: $1 \times 12 : 52 = 0,23$ nicht schwere Hypoglykämien pro Woche).

4.6.2 Definition von schweren Hypoglykämien

Ereignisse mit Notwendigkeit einer intravenösen Glukose- oder intramuskulären Glukagoninjektion wurden als schwere Hypoglykämie definiert. (EMEA 2012) Im Fall einer Patientin zählten wir auch eine nächtliche Hypoglykämie als schwer, ohne die oben genannten Gegenmaßnahmen. Dieses Ereignis ging mit zentralnervösen Ausfällen im Sinne einer schweren Hypoglykämie einher, da die Patientin am nächsten Morgen von Einnässen und postiktaler Myalgie berichtete.

4.6.3 HbA_{1c}

Die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte aus kapillärem Vollblut direkt in der Poliklinik mit dem Glykohämoglobin-Analyser HLC-723 GHbV der Firma TOSOH mittels High Performance Liquid Chromatography. Der vom Hersteller angegebene Normbereich beträgt 4,4 bis 5,9 % mit einem Mittelwert bei 5,2 %. Nach Überprüfung des Normbereiches im Sommer 2010 an 150 gesunden Freiwilligen ohne Diabetes

zeigte sich eine Veränderung im Normbereich. Der mittlere Normbereich gemessen an 1079 Patienten ohne Diabetes lag 2009 bei $5,65 \% \pm 0,38 \%$. (Kloos et al. 2011)

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen wurden alle HbA_{1c} – Werte DCCT adjustiert. Hierfür wurde das gemessene absolute HbA_{1c} durch den für das Gerät gemessenen mittleren Normbereich von $5,65 \%$ dividiert und anschließend mit dem mittleren Normbereich Gesunder aus der DCCT-Studie von $5,05 \%$ multipliziert. (DCCT 1993)

4.6.4 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) errechnet sich aus der Körpermasse in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Meter und wird folglich in $[kg/m^2]$ angegeben. Die benötigten Parameter wurden zum Vorstellungstermin in der Poliklinik mit Innenraumbekleidung ohne Schuhe mittels einer fest installierten Messleiste und einer geeichten Personenwaage ermittelt.

4.6.5 Blutdruck

Die Blutdruckmessung erfolgte im Sitzen nach fünfminütiger Ruhepause mit dem vollautomatischen Messgerät Boso medicus und mittels adäquater Oberarmmanschette. (Chalmers 1999)

4.6.6 Blutglukose

Die Patienten bestimmten die Glukosewerte aus kapillärem Vollblut mit ihrem eigenen Blutglukosemessgerät. Diese Messung wurde bei jeder ambulanten Konsultation durch eine Parallelmessung mit dem Laborgerät Super GL der Firma Ruhrtal Labortechnik auf Messgenauigkeit überprüft. (Goldstein et al. 2004)

4.6.7 Insulinbedarf

Die Gesamtinsulinmenge der Patienten pro Tag wird bei jeder Vorstellung in der Poliklinik erfragt bzw. auf Grundlage des Diabetestagebuchs ermittelt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde für die vorliegende Untersuchung die körpergewichtsadaptierte Insulintagesgesamtmenge angegeben. Die Insulintagesgesamtmenge in

Insulineinheiten wurde durch die aktuelle Körpermasse des jeweiligen Patienten in Kilogramm geteilt und wird folglich in [IE/kgKG] angegeben.

4.6.8 Sozialstatus

Der Sozialstatus wurde gemäß der Empfehlungen der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie ermittelt, indem höchster Bildungsabschluss, berufliche Stellung und Haushaltsnettoeinkommen mittels einer Punkteskala erfasst wurden und daraus der Sozialstatus-Score gebildet wurde. (Dulon et al. 2003, Jöckel et al. 1998) Die errechnete Gesamtpunktzahl lag zwischen mindestens drei Punkten und maximal 21 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl einem entsprechend höheren Sozialstatus entsprach.

4.7 Patienten

Die Häufigkeit von Hypoglykämien und deren Umstände wurden von 650 Patienten im Alter von 19 bis 91 Jahren erhoben. Von diesen Patienten hatten 162 T1DM und 488 T2DM. Unter den Patienten mit T2DM hatten 81 % (n=393) eine Insulintherapie.

4.7.1 Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus

Die Patienten mit T1DM waren im Mittel 50 ± 15 Jahre alt und hatten eine durchschnittliche Diabetesdauer von 21 ± 13 Jahren. Der BMI betrug 27 ± 5 kg/m² und der HbA_{1c} $6,9 \pm 0,8$ %. Bei 45 % der Patienten (n=73) lagen Daten zum Sozialstatus vor. Der mediane Sozialstatus-Score betrug 12 ± 4 Punkte (min. 4; max. 21).

Intensivierte Insulintherapie wurde mit 77 % am häufigsten durchgeführt, 47 % mit Humaninsulin, 16 % Insulinanaloga und 14 % sowohl Humaninsulin als auch Insulinanaloga. Insulinpumpentherapie war mit 21 % die zweithäufigste Therapieform, mit jeweils 7 % Humaninsulin und 14 % Insulinanaloga. Die konventionelle Insulintherapie lag bei 3 % mit Humaninsulin vor. (Tab. 1)

4.7.2 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus

Die Patienten mit T2DM waren im Mittel 67 ± 10 Jahre alt und hatten eine durchschnittliche Zeit seit Diabetesdiagnose von 17 ± 9 Jahren. Der BMI betrug 33 ± 6 kg/m² und der HbA_{1c} $6,7 \pm 0,8$ %. Bei 46 % der Patienten (n=226) lagen Daten zum Sozialstatus vor. Der mediane Sozialstatus-Score betrug 11 ± 3 Punkte (min. 4; max. 21).

Eine Insulintherapie führten 81 % (n=393) der Patienten mit T2DM durch. Die konventionelle Insulintherapie war mit 45 % am häufigsten, gefolgt von der multiplen Injektionstherapie mit 35 %. Supplementäre Insulintherapie führten 18 % und die alleinige Injektion von langwirksamen Insulinen 3 % der Patienten durch. Lediglich ein Patient (<1 %) hatte eine Insulinpumpentherapie mit Insulinanaloga. Additiv eine orale antidiabetische Medikation hatten 38 % der insulinbehandelten T2DM Patienten, 37 % Metformin und <1 %: Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone, α -Glucosidase-Hemmer.

Keine Insulintherapie hatten 19% (n=95) der Patienten mit T2DM. Hierbei erhielten 47 % insulinotrope orale Antidiabetika (43 % Sulfonylharnstoffe, 4 % Glinide). Nicht-insulinotrope Antidiabetika hatten 53 % der Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie. (Tab. 2)

Tab. 1: Charakterisierung der Patienten mit Typ 1 Diabetes

Typ 1 Diabetes	Gesamt- gruppe	Intensivierte konventionelle Insulintherapie			Insulinpumpentherapie		Konventionelle Insulintherapie
Insulinart		human	analog	human/analog	human	analog	human
Patienten % (n)	162	47 (76)	16 (26)	14 (22)	7 (12)	14 (22)	3 (4)
Frauen % (n)	42 (68)	34 (26)	50 (13)	41 (9)	50 (6)	55 (12)	50 (2)
Alter (J)	50 ±15	49 ±14	50 ±17	53 ±16	50 ±13	49 ±16	61 ±14
Diabetesdauer (J)	21 ±13	19 ±14	20 ±14	22 ±13	29 ±13	23 ±11	8 ±7
HbA _{1c} (%)	6,9 ±0,8	6,8 ±0,7	7,0 ±0,9	7,2 ±0,8	7,0 ±0,4	6,9 ±1,0	6,1 ±0,8
Insulindosis (IE/kgKG)	0,6 ±0,3	0,6 ±0,3	0,6 ±0,2	0,9 ±0,4	0,5 ±0,2	0,5 ±0,3	0,4 ±0,1
BGSM* (n/W)	34 ±8	33 ±7	35 ±8	36 ±12	35 ±4	39 ±4	20 ±11
BMI (kg/m ²)	27 ±5	27 ±5	25 ±14	27 ±4	27 ±3	27 ±4	32 ±8
RR** systolisch (mmHg)	141 ±18	141 ±17	138 ±19	147 ±22	140 ±17	136 ±17	138 ±17
RR diastolisch (mmHg)	85 ±11	84 ±10	86 ±14	82 ±10	90 ±9	84 ±12	87 ±14

*BGSM: Blutglukoseselbstmessung, **RR: Blutdruck.

Tab. 2: Charakterisierung der Patienten mit Typ 2 Diabetes

Typ 2 Diabetes	Gesamt- gruppe	Konventionelle Insulintherapie	Multiple Injektionstherapie	Supplementäre Insulintherapie	Insulinotrope OAD*	Nicht-insulino- trope OAD
Patienten % (n)	488	36 (176)	28 (137)	14 (69)	9 (45)	10 (50)
Frauen % (n)	42 (206)	42 (73)	45 (61)	35 (24)	44 (20)	50 (25)
Alter (J)	67 ±10	72 ±8	64 ±9	62 ±10	68 ±10	62 ±11
Diabetesdauer (J)	16 ±9	17 ±9	19 ±8	13 ±8	12 ±9	7 ±5
HbA _{1c} (%)	6,7 ±0,8	6,7 ±0,8	6,8 ±0,8	6,6 ±0,7	6,6 ±0,8	6,2 ±0,7
Insulindosis (IE/kgKG)	0,5 ±0,5	0,6 ±0,3	0,9 ±0,5	0,5 ±0,4		
BGSM** (n/W)	19 ±11	18 ±8	28 ±8	25 ±8	5 ±7	3 ±5
BMI (kg/m ²)	33 ±6	33 ±5	34 ±6	34 ±6	29 ±5	34 ±7
RR*** systolisch (mmHg)	146 ±19	146 ±19	147 ±19	146 ±18	143 ±20	143 ±19
RR diastolisch (mmHg)	83 ±12	80 ±12	83 ±11	87 ±12	83 ±13	88 ±11

*OAD: orale Antidiabetika, **BGSM: Blutglukoseselbstmessung, ***RR: Blutdruck.

4.8 Die elektronische Patientenakte EMIL®

In dem Funktionsbereich für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten erfolgt seit fast 20 Jahren die medizinische Dokumentation nahezu vollständig mittels der elektronischen Patientenakte EMIL® (Elektronisches Medizinisches Informationssystem zur Langzeitdokumentation chronischer Erkrankungen). Alle Behandlungsdaten der Patienten werden durch medizinisches Personal eingegeben. Die Übertragung von Labordaten erfolgt automatisch aus dem Laborsystem mit dem jeweils gültigen Normbereich. Für die Erfassung der vorliegenden Untersuchung wurde zu dem vorhandenen Feld schwerer Hypoglykämien ein neues Feld für die Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien pro Woche eingefügt. Dieses wurde während der Konsultation durch den behandelten Arzt ausgefüllt, wobei eine Überprüfung auf Vollständigkeit anhand der Fragebögen erfolgte.

4.9 Statistik

Patientencharakteristika, Hypoglykämien und deren Begleitfaktoren wurden mit den entsprechenden statistischen Maßeinheiten beschrieben (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Häufigkeit, Prävalenz). Die Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien wurde in Subgruppen berechnet und als Ereignisse pro Patientenwoche angegeben. Die Prävalenz von Hypoglykämien wurde als Proportion von Patienten berechnet mit mindestens einer Hypoglykämie im letzten Jahr. Die Ereignisrate von Hypoglykämien wurde in den verschiedenen Untergruppen angegeben. Um die Präzision der Prävalenzberechnungen für schwere Hypoglykämien zu quantifizieren, wurden 95 % - Konfidenzintervalle (KI) berechnet. Statistische Vergleiche erfolgten mittels T-Test und Chi-Quadrat-Test.

Lineare Regressionsmodelle wurden entsprechend für Typ 1 und Typ 2 Diabetes angewendet, um die Assoziation von Alter, Diabetesdauer, schweren Hypoglykämien, HbA_{1c}, Zahl der Injektionen und Insulindosis auf nicht schwere Hypoglykämien zu messen. Das Bestimmtheitsmaß R^2 wurde angegeben, um den Anteil der Varianz einer Größe, der durch die Korrelation mit einer anderen Größe bestimmt wird, zu ermitteln.

Der Wertebereich des Bestimmtheitsmaßes reicht von 0 bis 1, wobei $R^2=1$ eine hundertprozentige Abhängigkeit einer Größe von einer anderen Größe bedeutet. Mittels ordinaler Regressionsanalyse wurde getrennt für Typ 1 und Typ 2 Diabetes die Assoziation von Angst vor Hypoglykämien zu schweren sowie nicht schweren Hypoglykämien, Alter, Diabetesdauer, HbA_{1c} und Geschlecht untersucht. Das Signifikanzniveau war jeweils bei $p \leq 0,05$. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und R 2.11.0. (R-Development-Core-Team 2010) Die Datenbank wurde mittels der aus EMIL® exportierten Daten sowie weiteren Items des Fragebogens erstellt.

5 Ergebnisse

5.1 Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien

Nicht schwere Hypoglykämien (NSH) in den letzten zwölf Monaten traten mit 98 % (n=158) bei nahezu allen Patienten mit Typ 1 Diabetes (T1DM) mit einer mittleren Häufigkeit von 1,61 ($\pm 1,75$) Episoden bzw. einer medianen Häufigkeit von 1,0 Episoden pro Patientenwoche auf. Die maximale Häufigkeit betrug elf Episoden pro Woche. In den unterschiedlichen Therapiegruppen war die Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien pro Patientenwoche bei intensivierter konventioneller Insulintherapie (ICT) 1,58 ($\pm 1,85$), bei Insulinpumpentherapie (CSII) 1,84 ($\pm 1,37$) und bei konventioneller Insulintherapie (CT) 0,67 ($\pm 1,22$).

NSH in den letzten zwölf Monaten traten mit 54 % (n=263) bei etwa der Hälfte der Patienten mit Typ 2 Diabetes (T2DM) mit einer mittleren Häufigkeit von 0,22 ($\pm 0,49$) Episoden pro Patientenwoche auf. Für die betroffenen 263 Patienten ergab die mittlere Häufigkeit 0,41 ($\pm 0,61$) Ereignisse pro Patientenwoche. Die maximale Häufigkeit betrug 3,5 Episoden pro Woche. Bei Patienten mit Insulintherapie hatten 62 % (n=242) NSH in den letzten zwölf Monaten mit einer mittleren Häufigkeit von 0,26 ($\pm 0,52$) Episoden pro Patientenwoche, bezogen auf die 242 betroffenen Patienten 0,42 ($\pm 0,61$) Ereignisse pro Woche. Bei Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie und oralen Antidiabetika (OAD) traten NSH in den letzten zwölf Monaten mit 40 % (n=18) bei insulinotroper Medikation bzw. 6 % (n=3) bei nicht-insulinotroper Medikation mit einer mittleren Häufigkeit von 0,16 ($\pm 0,44$) bzw. 0,01 ($\pm 0,05$) Episoden pro Patientenwoche auf. Bezogen auf die 18 bzw. drei betroffenen Patienten war die mittlere Häufigkeit 0,41 ($\pm 0,63$) bzw. 0,14 ($\pm 0,18$) Episoden pro Patientenwoche.

Bei T1DM waren Patienten mit mindestens einer NSH pro Woche verglichen zu Patienten mit weniger als einer NSH pro Woche signifikant jünger (47 vs. 57 Jahre, $p=0,005$), hatten ein höheres HbA_{1c} (7,0 vs. 6,8 %; $p=0,048$) und führten häufiger Blutglukoseselbstmessungen durch (36 vs. 33 pro Patientenwoche, $p=0,047$). Es gab keinen signifikanten Unterschied in den weiteren Parametern: Diabetesdauer (21 vs. 20 Jahre), Frauen (42 % beide), BMI (26 vs. 27 kg/m²), Insulindosis (0,62 vs. 0,67

IE/kgKG) und mittlere Häufigkeit schwerer Hypoglykämien (0,14 vs. 0,09 pro Patientenjahr). (Tab. 3)

Bei T2DM hatten Patienten mit NSH verglichen zu Patienten ohne NSH eine signifikant längere Zeit seit Diabetesdiagnose (Insulin: 18 vs. 15 Jahre, $p<0,001$; orale Antidiabetika: 13 vs. 9 Jahre, $p=0,046$). Zudem waren Patienten mit Insulintherapie und NSH signifikant jünger (66 vs. 69 Jahre, $p=0,007$), führten häufiger BGSM durch (24 vs. 20 pro Woche, $p<0,001$) und hatten eine höhere Insulindosis (0,72 vs. 0,56 IE/kgKG, $p<0,001$) als Patienten ohne NSH. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den weiteren Parametern: Frauen (Insulin: 42 vs. 38 %; orale Antidiabetika: 48 vs. 47 %), HbA_{1c} (Insulin: 6,8 vs. 6,7 %; orale Antidiabetika: 6,7 vs. 6,3 %), BMI (Insulin: 33 kg/m², beide; orale Antidiabetika: 30 vs. 32 kg/m²) und mittlere Häufigkeit schwerer Hypoglykämien (0,03 pro Patientenjahr, beide). (Tab. 3)

Tab. 3: Basisdaten und Charakteristika nach der Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien

	Typ 1 Diabetes			Typ 2 Diabetes Insulin			Typ 2 Diabetes OAD*		
NSH* (n/Woche)	<1	≥1	p	0	>0	p	0	>0	p
Patienten %	43	57		38	62		78	22	
Frauen %	42	42	0,99	38	43	0,416	47	48	0,979
Alter (J)	54	47	0,005	69	66	0,007	65	65	0,685
Diabetesdauer (J)	20	21	0,768	15	18	<0,001	9	13	0,046
HbA _{1c} (%)	6,8	7,0	0,048	6,7	6,8	0,314	6,3	6,7	0,074
BMI (kg/m ²)	27	26	0,064	33	33	0,21	32	30	0,313
BGSM*** (n/W)	33	36	0,047	20	24	<0,001	3	7	0,078
SH**** (n/J)	0,09	0,14	0,476	0,03	0,03	0,922	~	~	~
Insulindosis (IE/kgKG)	0,67	0,62	0,304	0,56	0,72	<0,001	~	~	~

* OAD: orale Antidiabetika, **NSH: nicht schwere Hypoglykämien, ***BGSM: Blutglukoseselbstmessung, ****SH: schwere Hypoglykämien.

5.1.1 Regressionsanalyse zu der Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien

Bei T1DM verminderte sich die Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien mit dem Alter (-0,24 pro Jahr, $p=0,007$). Diabetesdauer, schwere Hypoglykämien in den letzten zwölf Monaten, HbA_{1c}, Anzahl der Injektionen und Insulindosis zeigten keine signifikante Assoziation zu nicht schweren Hypoglykämien.

Bei T2DM mit Insulintherapie stieg die Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien mit der Zeit seit Diagnose um 0,20 pro Jahr ($p < 0,001$). Zudem zeigte sich ein signifikanter Anstieg mit Zahl der Injektionen (0,13 pro Injektion, $p = 0,023$) und Häufigkeit schwerer Hypoglykämien (0,17 pro Ereignis pro Jahr, $p < 0,001$).

Bei T2DM mit oralen Antidiabetika war die Häufigkeit von NSH nicht assoziiert mit Alter, Zeit seit Diagnose oder HbA_{1c}. (Tab. 4)

Tab. 4: Lineares Regressionsmodell, abhängige Variable: Nicht schwere Hypoglykämien.

Unabhängige Variablen	T1DM*		T2DM Ins**		T2DM OAD***	
	β	p	β	p	β	p
Alter (J)	-0,236	0,007	-0,069	0,22	0,021	0,857
Diabetesdauer (J)	0,079	0,365	0,204	<0,001	-0,008	0,948
HbA _{1c} (%)	0,012	0,886	0,073	0,16	0,053	0,633
SH**** (n/Jahr)	0,045	0,572	0,173	<0,001	~	~
Injektionen (n/Woche)	0,1	0,218	0,13	0,023	~	~
Insulindosis (IE/kgKG)	-0,123	0,133	-0,016	0,78	~	~

* T1DM: Typ 1 Diabetes, **T2DM Ins: Typ 2 Diabetes mit Insulintherapie, ***T2DM OAD: Typ 2 Diabetes mit oralen Antidiabetika, ****SH: schwere Hypoglykämien.

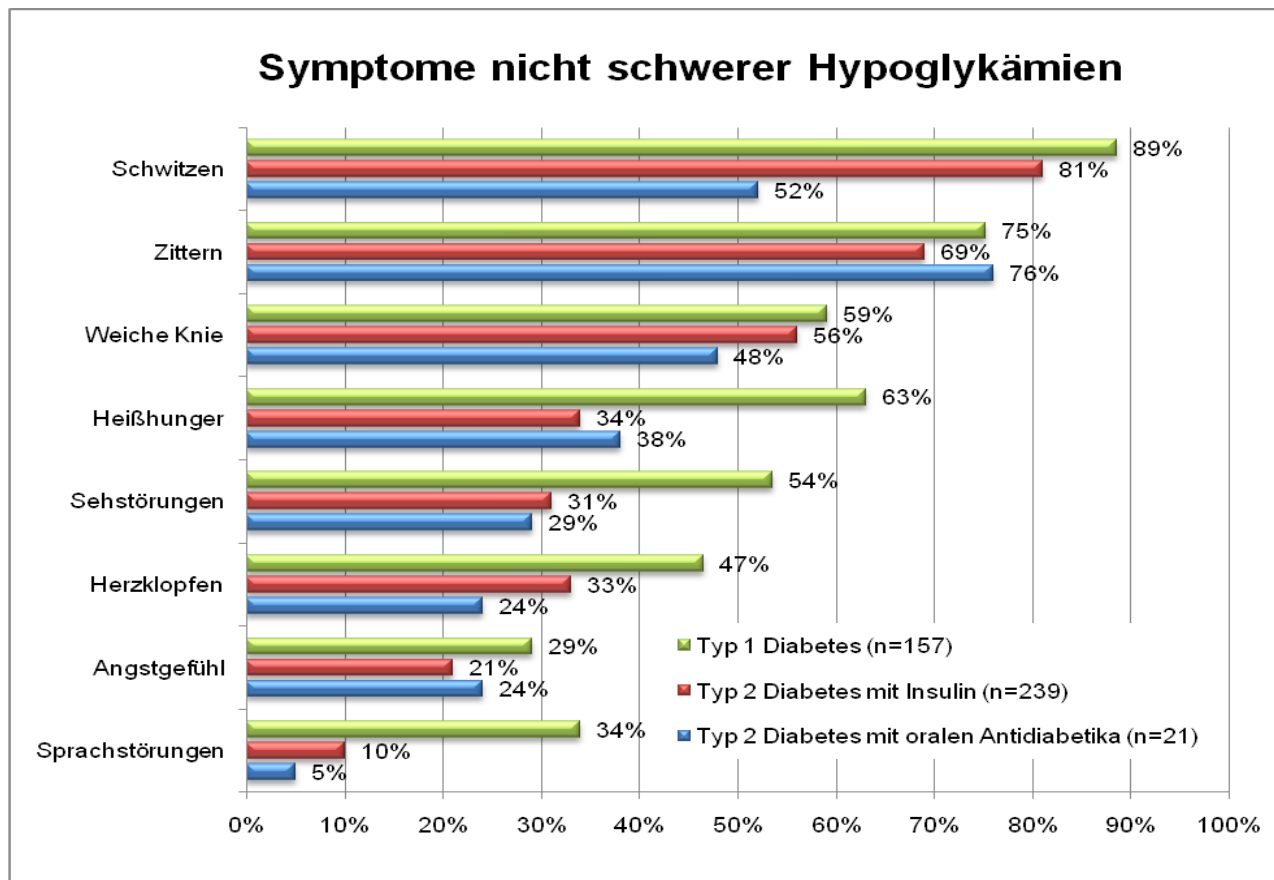
5.1.2 Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien in der Vorabstichprobe

Für 20 Patienten mit T1DM ergab sich eine mittlere Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien von 1,44 pro Patientenwoche, für 27 Patienten mit T2DM und Insulintherapie 0,32 Ereignisse pro Patientenwoche. Drei Patienten mit Typ 2 Diabetes ohne Insulintherapie hatten keine Hypoglykämien.

5.2 Symptome nicht schwerer Hypoglykämien (Mehrfachnennung möglich)

Autonome, insbesondere die sympathikotonen Symptome Schwitzen und Zittern, sind die am häufigsten von Patienten berichteten Symptome nicht schwerer Hypoglykämien. Bei T1DM folgen die parasympathischen Reaktionen Heißhunger und weiche Knie wie auch weitere sympathische Reaktionen wie Herzklopfen und Angstgefühl. Neuroglykopenie Symptome wie Sehstörungen und Sprachstörungen sind bei Patienten mit T2DM selten. (Abb. 1)

Abb. 1: Symptome nicht schwerer Hypoglykämien



Bei T1DM hatten 58 % der Patienten neuroglykopen Symptome. Verglichen zu Patienten ohne neuroglykopen Symptome hatten diese eine signifikant längere Diabetesdauer (23 vs. 17 Jahre, $p=0,009$). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied für das Alter, HbA_{1c} , die Häufigkeit schwerer oder nicht schwerer Hypoglykämien, die Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome oder die Geschlechterverteilung. Bei T2DM hatten 33 % der Patienten neuroglykopen Symptome. Verglichen zu Patienten ohne neuroglykopen Symptome waren diese signifikant häufiger weiblich (55 vs. 37 %, $p=0,007$), jünger (64 vs. 67 Jahre, $p=0,019$) und hatten häufiger nicht schwere Hypoglykämien (0,61 vs. 0,31 pro Woche, $p=0,002$). Es ergab sich kein Unterschied für das HbA_{1c} , die Zeit seit der Diagnose und die Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome. (Tab. 5)

Tab. 5: Patienten mit neuroglykopenen Symptomen (Sehstörung, Sprachstörung)

	Typ 1 Diabetes			Typ 2 Diabetes		
Neuroglykopenie Symptome	ja	nie	p ⁺	ja	nie	p ⁺
Patienten % (n)	58 (92)	42 (66)		33 (88)	67 (175)	
Frauen % (n)	44 (40)	43 (28)	0,895	55 (48)	37 (65)	0,007
Alter (J)	51	49	0,372	64	67	0,019
Diabetesdauer (J)	23	17	0,009	19	18	0,180
HbA _{1c} (%)	6,9	6,9	0,609	6,7	6,8	0,469
BGMW* erster Symptome (mmol/l)	3,3	3,3	0,783	3,7	3,8	0,251
NSH** (n/W)	1,77	1,49	0,300	0,61	0,31	0,002
SH*** (n/J)	0,11	0,14	0,715	0,03	0,02	0,698

*T-Test für unabhängige Stichproben für Patienten mit neuroglykopenen Symptomen und Patienten ohne neuroglykopenen Symptome, *BGMW: Blutglukosemesswert, **NSH: nicht schwere Hypoglykämien, ***SH: schwere Hypoglykämien.

5.2.1 Blutglukoseschwelle erster Hypoglykämiesymptome

Alle 162 Patienten mit T1DM führten Blutglukoseselbstmessung (BGSM) durch mit einer mittleren Häufigkeit von 34 ± 8 Messungen pro Woche (min. 7, max. 74). Bei Patienten mit T2DM und Insulintherapie führten 99,7 % BGSM durch (22 ± 9 BGSM pro Woche, max. 70), bei insulinotropen OAD 64 % (5 ± 7 BGSM pro Woche, max. 35) und bei nicht-insulinotropen OAD 56 % der Patienten (3 ± 5 BGSM pro Woche, max. 28). Patienten mit T1DM nahmen bei einer mittleren Blutglukoseschwelle von $3,3 \pm 0,7$ mmol/l (min. 0,8, max. 5,4 mmol/l) erste Hypoglykämiesymptome wahr. Angaben zum mittleren Blutglukosemesswert erster Symptome machten 88 % (n=212) der insulinbehandelten Patienten mit T2DM ($3,7 \pm 0,7$ mmol/l, min. 2,0, max. 6,0), 72 % (n=13) der Patienten mit insulinotropen OAD ($4,3 \pm 0,5$ mmol/l, min. 3,8; max. 5,3) und 66 % (n=2) der Patienten mit nicht-insulinotropen OAD (4,4 und 5,0 mmol/l).

5.2.2 Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung

Es gaben 11 % (n=18) der Patienten mit T1DM und 1 % (n=4) der Patienten mit insulinbehandelten T2DM an, schon einmal Blutglukosemesswerte kleiner als 2,2 mmol/l ohne Symptome einer Hypoglykämie gemessen zu haben. Es gab 1 % (n=2) der Patienten mit T1DM, die nie Symptome einer Hypoglykämie und wiederholt Blutglukosemesswerte kleiner als 2,2 mmol/l hatten. Bei diesen zwei Patienten waren

die geringsten angegebenen Werte 0,8 bzw. 1,3 mmol/l. Patienten mit T1DM und gestörter Hypoglykämiewahrnehmung führten signifikant häufiger Blutglukoseselbstmessungen durch (39 vs. 34 /Woche, $p=0,013$) und die Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome war niedriger (2,6 vs. 3,4 mmol/l, $p<0,001$). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied für Alter, Diabetesdauer, HbA_{1c} , BMI, die Häufigkeit schwerer oder nicht schwerer Hypoglykämien, die Insulindosis oder die Geschlechterverteilung. Patienten mit insulinbehandeltem T2DM und gestörter Hypoglykämiewahrnehmung hatten im Vergleich zu Patienten ohne Wahrnehmungsstörung eine signifikant höhere Insulindosis (1,0 vs. 0,7 IE/kgKG, $p=0,034$), führten häufiger Blutglukoseselbstmessungen durch (32 vs. 22 /Woche, $p=0,024$) und die Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome war niedriger (3,0 vs. 3,7 mmol/l, $p<0,001$). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied für Alter, Diabetesdauer, HbA_{1c} , BMI, die Häufigkeit schwerer oder nicht schwerer Hypoglykämien, Insulindosis oder Geschlechterverteilung. (Tab. 6)

Tab. 6: Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung

	Typ 1 Diabetes			Typ 2 Diabetes		
Wahrnehmungsstörung	ja	nein	p^+	ja	nein	p^+
Patienten % (n)	11 (18)	89 (144)		1 (4)	99 (389)	
Frauen % (n)	56 (10)	40 (58)	0,216	~	41 (161)	0,086
Alter (J)	50 \pm 14	50 \pm 15	0,928	60 \pm 7	68 \pm 10	0,168
Diabetesdauer (J)	24 \pm 12	20 \pm 14	0,213	18 \pm 8	17 \pm 9	0,594
BMI (kg/m ²)	27 \pm 5	27 \pm 5	0,880	36 \pm 5	33 \pm 6	0,300
HbA_{1c} (%)	6,8 \pm 1,1	7,0 \pm 0,8	0,688	7,5 \pm 0,5	6,8 \pm 0,8	0,090
Insulindosis (IE/kgKG)	0,6 \pm 0,2	0,7 \pm 0,3	0,221	1,0 \pm 0,2	0,7 \pm 0,4	0,034
BGSM* (n/W)	39 \pm 8	34 \pm 8	0,013	32 \pm 4	22 \pm 9	0,024
Blutglukoseschwelle erster Symptome (mmol/l)	2,6 \pm 1,0	3,4 \pm 0,6	<0,001	3,0 \pm 1,0	3,7 \pm 0,7	0,032
NSH**	2,6 \pm 3,8	1,5 \pm 1,5	0,146	0,2 \pm 0,2	0,3 \pm 0,5	0,905
SH***	0,44 \pm 0,8	0,08 \pm 0,39	0,065	~	0,03 \pm 0,23	0,827

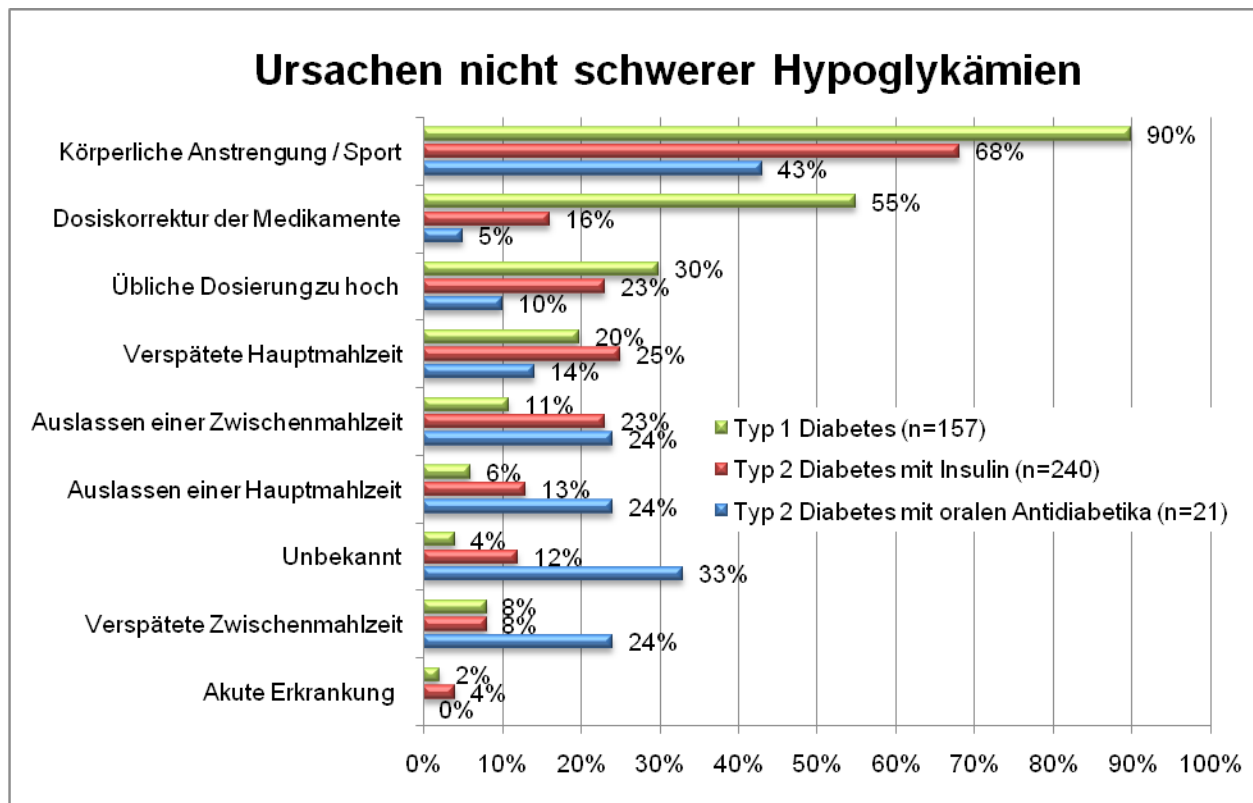
*T-Test für unabhängige Stichproben für Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung und Patienten ohne Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, * BGSM: Blutglukoseselbstmessung, **NSH: nicht schwere Hypoglykämien, ***SH: schwere Hypoglykämien.

5.3 Umstände nicht schwerer Hypoglykämien

5.3.1 Ursachen (Mehrfachnennung möglich)

Die häufigste Ursache für das Auftreten NSH war körperliche Anstrengung bzw. Sport bei 90 % der Patienten mit T1DM, bei T2DM 68 % der insulinbehandelten Patienten und 43 % der Patienten mit OAD. Die zu hohe Korrektur der Insulindosis war bei etwa der Hälfte (55 %) der Patienten mit T1DM eine häufige Ursache für NSH. Bei insulinbehandelten Patienten mit T2DM war eine verspätete Hauptmahlzeit bzw. eine zu hohe übliche Medikamentendosierung oder das Auslassen einer Zwischenmahlzeit eine häufige Ursache. Unbekannte Ursachen waren bei Patienten mit T2DM und OAD häufiger als bei insulinbehandelten Patienten mit T2DM oder T1DM (33 vs. 12 vs. 4%). (Abb. 2)

Abb. 2: Ursachen nicht schwerer Hypoglykämien

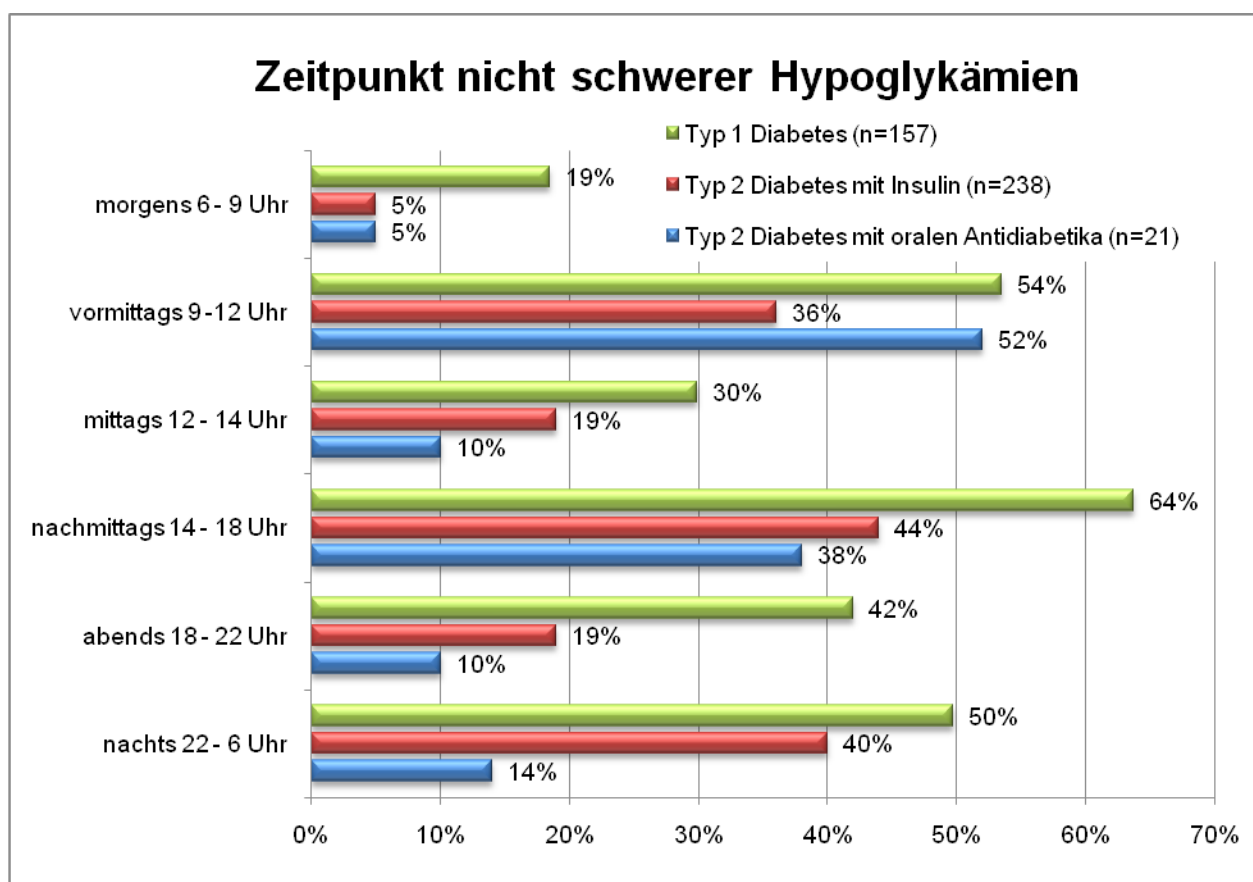


5.3.2 Zeitpunkt (Mehrfachnennung möglich)

Am häufigsten traten NSH in den Zeiten zwischen den Mahlzeiten auf. Mehr als die Hälfte der Patienten mit T1DM hatten am Vormittag (54 %) und Nachmittag (64 %) NSH. Bei T2DM hatten insulinbehandelten Patienten NSH am häufigsten nachmittags (44 %), Patienten mit OAD vormittags (52 %).

Nächtliche Hypoglykämien hatten 50 % der Patienten mit T1DM, 40 % der Patienten mit T2DM und Insulintherapie und 14 % mit OAD. (Abb. 3)

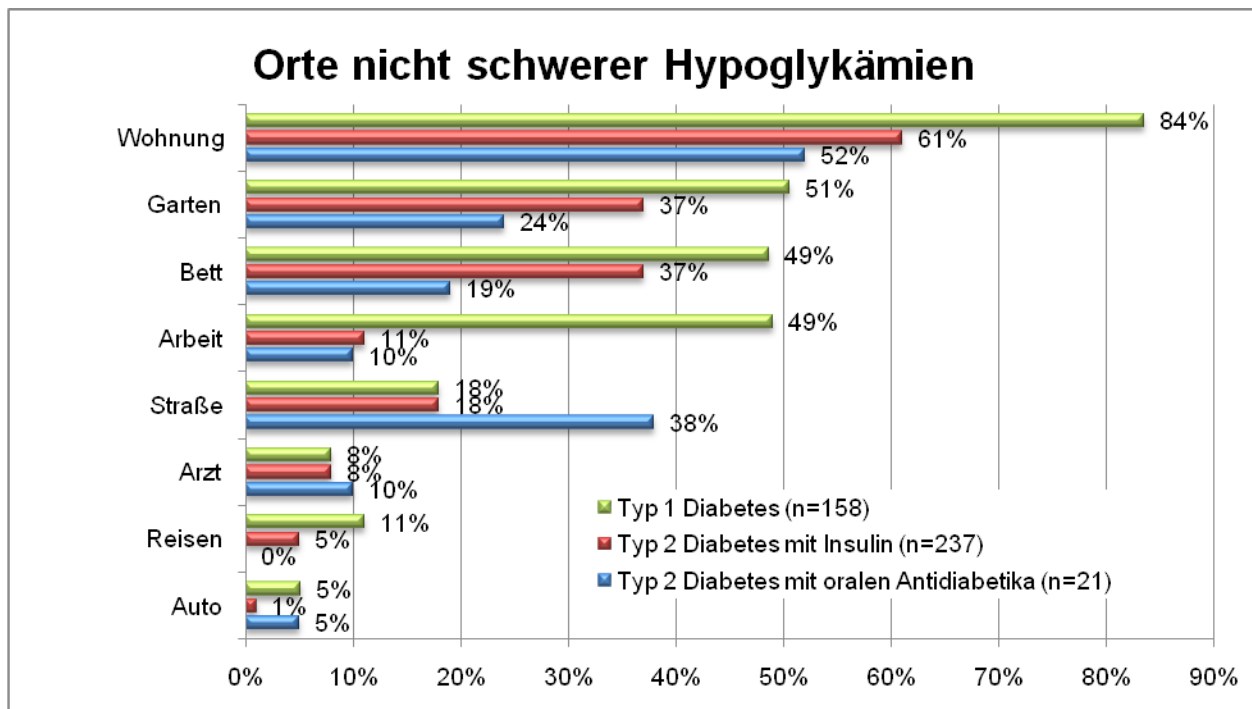
Abb. 3: Zeitpunkt nicht schwerer Hypoglykämien



5.3.3 Orte (Mehrfachnennung möglich)

In der Wohnung traten NSH am häufigsten auf: bei 84 % der Patienten mit T1DM, bei 61 % der insulinbehandelten Patienten mit T2DM und bei 52 % der Patienten mit T2DM und OAD. Etwa die Hälfte der Patienten mit T1DM berichtete, schon einmal Hypoglykämien im Garten, im Bett oder an der Arbeit bzw. in der Schule erlebt zu haben. (Abb. 4)

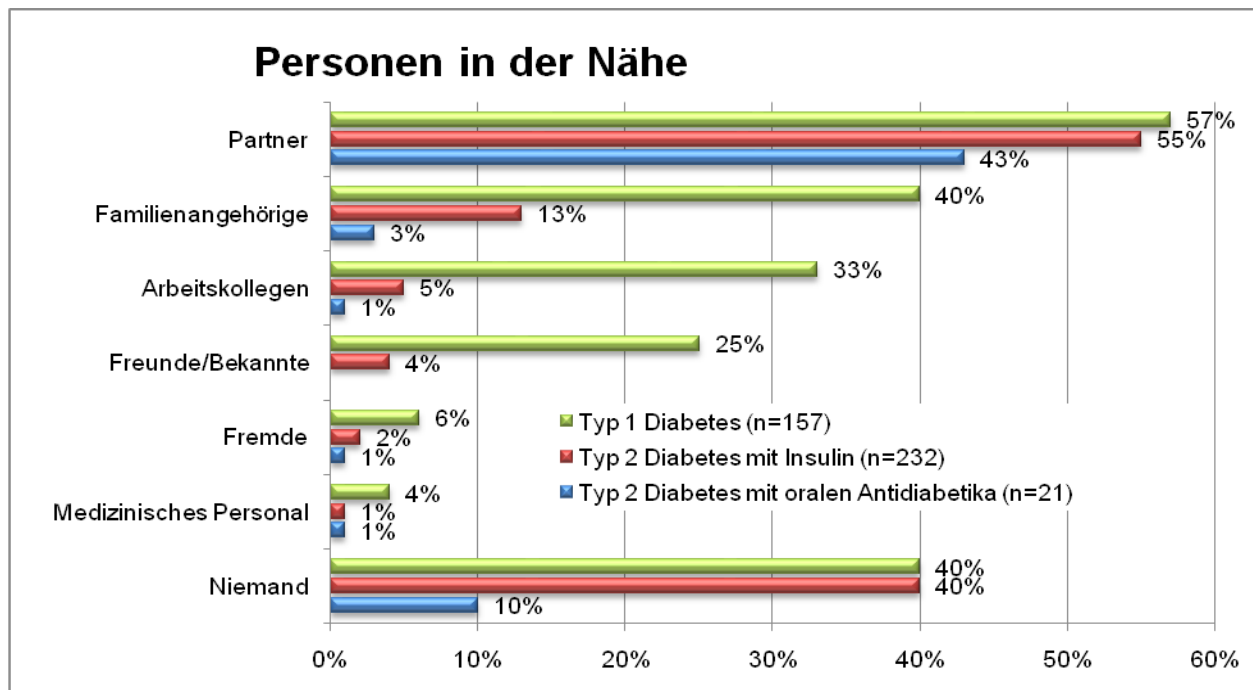
Abb.4: Orte nicht schwerer Hypoglykämien



5.3.4 Personen in der Nähe und eventuell geleistete Hilfe (Mehrfachnennung möglich)

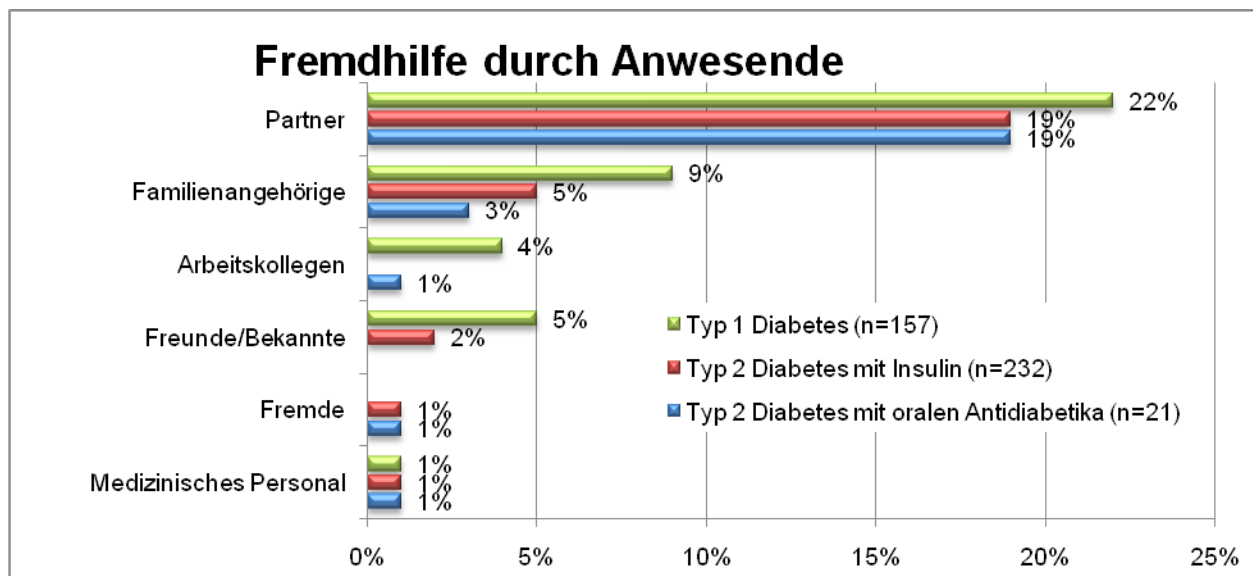
Während NSH befanden sich am häufigsten in der Nähe der Befragten die Lebenspartner: T1DM 57 %, T2DM (insulinbehandelt) 55 %, T2DM (OAD) 43 %. NSH ohne weitere Personen in der Nähe erlebten 40 % der Patienten mit T1DM oder mit insulinbehandelten T2DM und 10 % der Patienten mit T2DM und OAD. (Abb. 5)

Abb. 5: Personen in der Nähe während nicht schwerer Hypoglykämien



Patienten gaben an, dass anwesende Personen teilweise Hilfestellungen während NSH leisteten, wobei der Partner am häufigsten in den jeweiligen Gruppen genannt wurde: T1DM 22 %, T2DM (insulinbehandelt) 19 %, T2DM (OAD) 19 %. (Abb. 6)

Abb. 6: Fremdhilfe durch Anwesende bei nicht schweren Hypoglykämien



5.3.5 Notwendigkeit von Fremdhilfe (Mehrfachnennung möglich)

Unter folgendem Item befragten wir die Patienten, inwieweit sie auf Hilfeleistungen Dritter während NSH angewiesen waren. Alle nötigen Maßnahmen bei NSH selber ergriffen und keine Fremdhilfe benötigt zu haben, berichtete der überwiegende Anteil der T1DM Patienten mit 85 % (n=134, 44 % Frauen, Alter 50 Jahre, Diabetesdauer 20 Jahre, BMI 27 kg/m², HbA_{1c} 7,0 %, nicht schwere Hypoglykämien: 1,7 /Woche, schwere Hypoglykämien 0,06 /Jahr). Trotzdem erhielten 26 % (n=34) dieser Patientengruppe Hilfestellungen durch anwesende Personen. Manchmal benötigten 14 % der Patienten Fremdhilfe bei NSH (n=22, 36 % Frauen, Alter 49 Jahre, Diabetesdauer 24 Jahre, BMI 26 kg/m², HbA_{1c} 7,0 %, nicht schwere Hypoglykämien: 1,6 /Woche, schwere Hypoglykämien 0,5 /Jahr). Die Notwendigkeit von Fremdhilfe bei jeder NSH gaben 1 % der Patienten an (n=2, 50 % Frauen, Alter 66 Jahre, Diabetesdauer 25 Jahre, BMI 32 kg/m², HbA_{1c} 6,8 %, nicht schwere Hypoglykämien: 0,5 /Woche, keine schweren Hypoglykämien). Diese wurde jeweils durch den Lebenspartner geleistet. (Tab. 7)

Tab. 7: Notwendigkeit von Fremdhilfe durch Anwesende bei nicht schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes

	Typ 1 Diabetes			
Fremdhilfe notwendig	Immer	manchmal	nie	p ⁺
Patienten % (n)	1 (2)	14 (22)	85 (134)	
Frauen % (n)	50 (1)	36 (8)	44 (59)	0,501
Alter (J)	66 ±3	49 ±12	50 ±15	0,771
Diabetesdauer (J)	25 ±1	24 ±13	20 ±13	0,259
BMI (kg/m ²)	32 ±0	26 ±3	27 ±5	0,143
HbA _{1c} (%)	6,8 ±0,1	7,0 ±0,9	7,0 ±0,8	0,961
Insulindosis (IE/kgKG)	0,8 ±0,1	0,7 ±0,3	0,6 ±0,3	0,598
BGSM* (n/W)	35 ±0	40 ±8	34 ±8	0,004
Blutglukoseschwelle erster Symptome (mmol/l)	3,4 ±0,6	3,2 ±0,9	3,3 ±0,7	0,445
NSH**	0,5 ±0,4	1,6 ±2,3	1,7 ±1,7	0,915
SH***	~	0,5 ±0,74	0,06 ±0,38	0,012

*T-Test für unabhängige Stichproben für Patienten mit nie und gelegentlich notwendiger Fremdhilfe bei nicht schweren Hypoglykämien, * BGSM: Blutglukoseselbstmessung, **NSH: nicht schwere Hypoglykämien, ***SH: schwere Hypoglykämien.

Immer alle nötigen Maßnahmen bei NSH selber ergriffen und keine Fremdhilfe benötigt zu haben, berichtete der überwiegende Anteil der insulinbehandelten Patienten mit

T2DM mit 88 % (n=203, 41 % Frauen, Alter 66 Jahre, Zeit seit Diabetesdiagnose 18 Jahre, BMI 33 kg/m², HbA_{1c} 6,9 %, NSH: 0,4 /Woche, SH: 0,01 /Jahr). Trotzdem erhielten 22 % (n=44) dieser Patientengruppe Hilfestellungen durch anwesende Personen. Gelegentlich benötigten 9 % der Patienten Fremdhilfe bei NSH (n=20, 50 % Frauen, Alter 67 Jahre, Zeit seit Diabetesdiagnose 17 Jahre, BMI 33 kg/m², HbA_{1c} 6,7 %, NSH: 0,3 /Woche, SH: 0,1 /Jahr). Die Notwendigkeit von Fremdhilfe bei jeder NSH gaben 4 % (n=9, 67 % Frauen, Alter 77 Jahre, Zeit seit Diabetesdiagnose 20 Jahre, BMI 34 kg/m², HbA_{1c} 6,8 %, NSH: 0,08 /Woche, SH: 0 /Jahr) der insulinbehandelten Patienten an. Diese wurde bei drei Patienten durch den Lebenspartner geleistet, bei je einem Patienten durch einen Familienangehörigen, Freunde oder eine fremde Person und bei zwei Patienten durch medizinisches Personal. (Tab. 8)

Tab. 8: Notwendigkeit von Fremdhilfe durch Anwesende bei nicht schweren Hypoglykämien bei Patienten mit insulinbehandelten Typ 2 Diabetes

	Typ 2 Diabetes (Insulin)			
Fremdhilfe notwendig	Immer	manchmal	nie	p [*]
Patienten % (n)	4 (9)	9 (20)	88 (203)	
Frauen % (n)	67 (6)	50 (10)	41 (84)	0,456
Alter (J)	77 ±8	67 ±8	66 ±10	0,365
Diabetesdauer (J)	20 ±8	17 ±7	18 ±9	0,252
BMI (kg/m ²)	34 ±3	33 ±5	33 ±6	0,632
HbA _{1c} (%)	6,8 ±0,8	6,7 ±0,6	6,9 ±0,8	0,113
Insulindosis (IE/kgKG)	0,7 ±0,2	0,9 ±0,5	0,7 ±0,5	0,198
BGSM* (n/W)	17 ±7	27 ±9	24 ±9	0,163
Blutglukoseschwelle erster Symptome (mmol/l)	3,2 ±0,6	3,6 ±0,8	3,7 ±0,7	0,638
NSH**	0,08 ±0,1	0,3 ±0,4	0,4 ±0,6	0,282
SH***	~	0,1 ±0,31	0,01 ±0,16	0,039

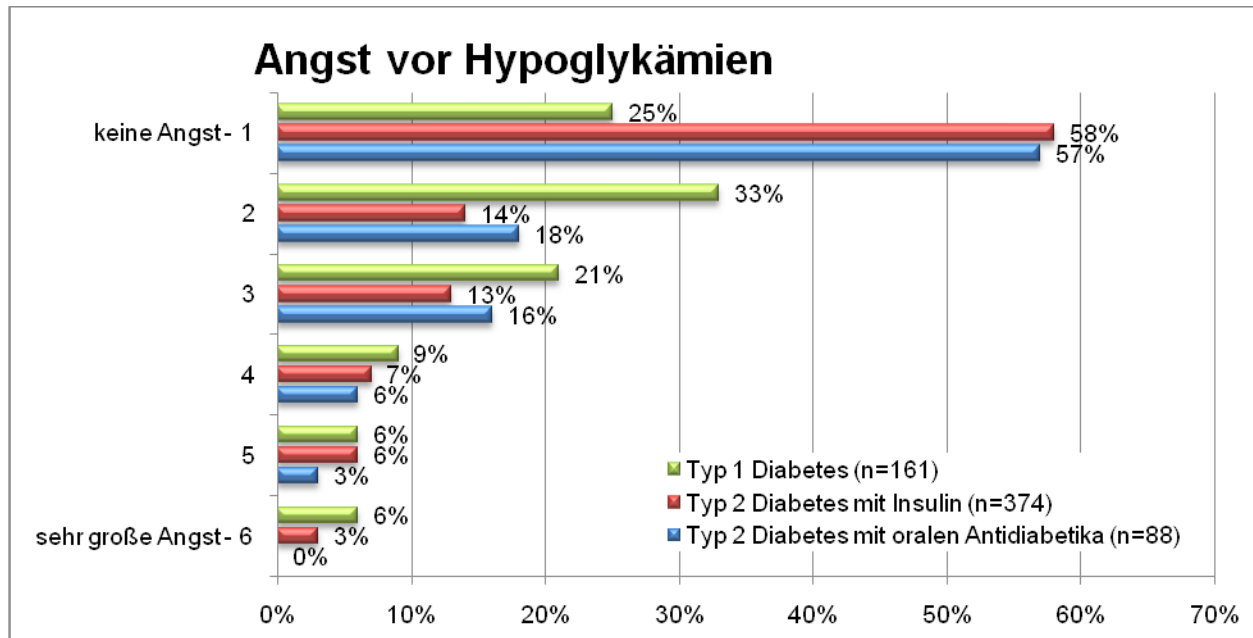
*T-Test für unabhängige Stichproben für Patienten mit nie und gelegentlich notwendiger Fremdhilfe bei nicht schweren Hypoglykämien, *BGSM: Blutglukoseselbstmessung, **NSH: nicht schwere Hypoglykämien, ***SH: schwere Hypoglykämien.

Alle Patienten mit OAD (n=21) berichteten, immer alle nötigen Maßnahmen bei NSH selber ergriffen und keine Fremdhilfe benötigt zu haben. Trotzdem erhielten 19 % (n=4) dieser Patientengruppe Hilfestellungen durch den Partner.

5.4 Angst vor Hypoglykämien

Abschließend haben alle Patienten, auch jene ohne NSH, ihre Angst vor Hypoglykämien eingeschätzt. Die mediane Ausprägung war bei Patienten mit T1DM bei 2 und bei Patienten mit T2DM gleichermaßen bei Therapie mit Insulin als auch mit oralen Antidiabetika bei 1. (Abb. 7)

Abb. 7: Angst vor Hypoglykämien



Bei T1DM hatten Frauen einen höheren Score der Angst vor Hypoglykämien (0,59 für das Geschlecht, $p=0,45$). Alter, Diabetesdauer, schwere wie auch nicht schwere Hypoglykämien in den letzten zwölf Monaten und HbA_{1c} korrelierten nicht signifikant mit der Angst vor Hypoglykämien. Bei T2DM stieg der Score Angst vor Hypoglykämien mit der Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien um 0,51 pro Ereignis pro Woche ($p=0,004$) und verminderte sich mit dem Alter (-0,39 pro Jahr, $p<0,001$). Frauen hatten wiederum einen höheren Score der Angst vor Hypoglykämien (0,68 für das Geschlecht, $p<0,001$). Schwere Hypoglykämien in den letzten zwölf Monaten, Zeit seit Diagnose und HbA_{1c} zeigten keine signifikante Assoziation zu Angst vor Hypoglykämien.

5.5 Berufstätige Patienten und Hypoglykämien

Im Untersuchungszeitraum waren 167 Personen berufstätig, davon 95 mit T1DM und 72 mit T2DM. Bei Patienten mit T1DM führten 80 % eine intensivierte Insulintherapie (ICT) durch (n=76, 27 % Frauen, Alter 42 Jahre, Diabetesdauer 16 Jahre, BMI 25 kg/m², HbA_{1c} 7,0 %) und 20 % hatten eine Insulinpumpentherapie (CSII) (n=19, 58 % Frauen, Alter 42 Jahre, Diabetesdauer 23 Jahre, BMI 25 kg/m², HbA_{1c} 7,0 %). Bei Patienten mit T2DM hatten 74 % eine Insulintherapie (n=53, 32 % Frauen, Alter 55 Jahre, Diabetesdauer 13 Jahre, BMI 33 kg/m², HbA_{1c} 6,7 %), 10 % insulinotrope OAD (n=7, 14 % Frauen, Alter 54 Jahre, Diabetesdauer 4 Jahre, BMI 28 kg/m², HbA_{1c} 6,3 %) und 17 % nicht-insulinotrope OAD (n=12, 42 % Frauen, Alter 53 Jahre, Diabetesdauer 5 Jahre, BMI 36 kg/m², HbA_{1c} 6,2 %).

NSH in den letzten zwölf Monaten traten bei nahezu allen berufstätigen Patienten mit T1DM (ICT: 95 %, n=72, CSII: 100 %, n=19) mit einer mittleren Häufigkeit bei ICT von 1,75 (±1,86) Episoden pro Patientenwoche und bei CSII von 2,02 (±1,42) Episoden pro Patientenwoche auf. Die maximale Häufigkeit betrug bei ICT zehn und bei CSII fünf Episoden pro Woche. Bei berufstätigen Patienten mit T2DM und Insulintherapie hatten 70 % (n=21) NSH in den letzten zwölf Monaten mit einer mittleren Häufigkeit von 0,28 (±0,49) Episoden pro Woche und einer maximalen Häufigkeit von 2,5 Episoden pro Woche. Bei Berufstätigen mit T2DM ohne Insulintherapie traten NSH in den letzten zwölf Monaten mit 43 % (n=3) bei insulinotropen OAD mit einer mittleren Häufigkeit von 0,04 (±0,09) Episoden pro Woche und einer maximalen Häufigkeit von 0,25 Episoden pro Woche auf. Patienten mit nicht-insulinotropen OAD hatten keine NSH in den letzten zwölf Monaten.

NSH am Arbeitsplatz hatten bereits 78 % bzw. 84 % der berufstätigen Patienten mit T1DM und ICT bzw. CSII sowie 60 % bzw. 33 % bei T2DM und Insulintherapie bzw. insulinotroper Medikation. Arbeitskollegen waren bei 52 % bzw. 58 % der berufstätigen Patienten mit T1DM und ICT bzw. CSII sowie bei 23 % bzw. 8 % bei T2DM und Insulintherapie bzw. insulinotroper Medikation anwesend. Hilfestellung haben hierbei 6 % bzw. 5 % der Patienten mit T1DM und ICT bzw. CSII sowie 2 % bei T2DM und Insulintherapie erhalten. Fremdhilfe bei NSH benötigten zum Teil 13 % (n=9) bzw. 11 %

(n=2) der berufstätigen Patienten mit T1DM für ICT bzw. CSII und 8% (n=3) bei T2DM und Insulintherapie. Schwierigkeiten am Arbeitsplatz durch NSH gaben Berufstätige in den jeweiligen Diabetestypen und Therapiegruppen im Median bei 2 an.

Des Weiteren hatten 8 % (n=6) bzw. 16 % (n=3) der Patienten mit T1DM für ICT bzw. CSII und 4 % (n=2) der Patienten mit insulinbehandelten T2DM schon einmal Blutglukosemesswerte kleiner als 2,2 mmol/l ohne Symptome einer Hypoglykämie. In den letzten zwölf Monaten hatten sieben Berufstätige mit T1DM insgesamt neun SH mit einer mittleren Häufigkeit von 0,07 (ICT) bzw. bei 0,21 (CSII) Ereignissen pro Jahr. Berufstätige mit T2DM hatten keine SH im letzten Jahr. (Tab. 9)

Tab. 9: Charakterisierung der berufstätigen Patienten

Berufstätige	Typ 1 Diabetes		Typ 2 Diabetes		
Therapieform	ICT*	CSII**	Insulin	ins OAD***	nicht-ins OAD
Patienten % (n)	80 (76)	20 (19)	74 (53)	10 (7)	17 (12)
Frauen % (n)	36 (27)	58 (11)	32 (17)	14 (1)	42 (5)
Alter (J)	42 ±11	42 ±10	55 ±6	54 ±7	53 ±8
Diabetesdauer (J)	16 ±12	23 ±10	13 ±8	4 ±2	5 ±3
BMI (kg/m ²)	25 ±5	26 ±3	33 ±5	28 ±4	36 ±11
HbA1c (%)	7,0 ±0,7	7,0 ±0,9	6,7 ±0,8	6,3 ±0,5	6,2 ±0,4
Inzidenz NSH**** % (n)	95 (72)	100 (19)	70 (21)	43 (3)	0 (0)
NSH (n/Woche)	1,75	2,02	0,28	0,04	~
NSH am Arbeitsplatz % (n)	78 (56)	84 (16)	60 (22)	33 (1)	~
Arbeitskollegen					
- anwesend % (n)	52 (37)	58 (11)	23 (12)	8 (1)	~
- helfend % (n)	6 (4)	5 (1)	2 (1)	~	~
Fremdhilfe notwendig % (n)	13 (9)	11 (2)	8 (3)	~	~
Wahrnehmungsstörung % (n)	8 (6)	16 (3)	4 (2)	~	~
SH***** (n/Jahr)	0,07	0,21	~	~	~

*ICT: intensivierter konventioneller Insulintherapie, **CSII: Insulinpumpentherapie, ***ins OAD: insulinotrope orale Antidiabetika, ****NSH: nicht schwere Hypoglykämien, *****SH: schwere Hypoglykämien.

5.6 Schwere Hypoglykämien

Bei T1DM berichteten 14 Patienten insgesamt 19 Episoden SH in den letzten zwölf Monaten. Die Prävalenz war 8,6 % (KI: 4,3 %, 13,0 %) pro Jahr. Die Ereignisrate von

SH betrug 0,12 Episoden pro Patientenjahr, bei ICT 0,11 /Jahr und CSII 0,15 /Jahr. Die Lebenszeitprävalenz von SH war 38 % (n=61).

Sieben Patienten mit T2DM und Insulintherapie hatten elf Episoden von SH in den letzten zwölf Monaten. Kein Patient mit T2DM ohne Insulin berichtete über SH in den letzten zwölf Monaten. Die Prävalenz von SH war 1,4 % (KI: 0,4 %, 2,5 %) pro Jahr für alle Patienten mit T2DM, getrennt betrachtet für Insulintherapie 1,8 % (KI: 0,5 %, 3,1 %). Die Ereignisrate betrug 0,02 Episoden pro Patientenjahr für alle Patienten mit T2DM, insbesondere 0,03 für Insulintherapie. Die Lebenszeitprävalenz von SH war 6 % (n=29).

Patienten, die jemals eine SH in ihrem Leben hatten, wiesen eine signifikant längere Diabetesdauer auf als Patienten ohne schwere Hypoglykämie in ihrem Leben (T1DM: 26 vs. 17 Jahre, $p<0,001$; T2DM 20 vs. 15 Jahre, $p=0,011$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die weiteren Parameter: Alter, Geschlecht, HbA_{1c} und mittlere Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien. Weiterhin ergaben sich bei T1DM signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit SH im Leben verglichen zu Patienten ohne SH für die Anzahl der Blutglukoseselbstmessungen (BGSM) (36 vs. 33 pro Woche, $p=0,035$), für die mittlere Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung nicht schwerer Hypoglykämien (3,1 vs. 3,4 mmol/l, $p=0,006$), die Häufigkeit von Patienten mit Blutglukosemesswerten kleiner als 2,2 mmol/l ohne Symptome einer Hypoglykämie (18 vs. 7 %, $p=0,029$) und die Häufigkeit von Patienten, die Fremdhilfe bei NSH erhalten hatten (30 vs. 6 %, $p<0,001$). Bei T2DM ergab sich weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit SH im Leben und Patienten ohne SH für die Häufigkeit von Patienten, die Fremdhilfe bei NSH erhalten haben (40 vs. 9%, $p<0,001$). Für die weiteren Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede: BGSM, mittlere Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung nicht schwerer Hypoglykämien und für das Auftreten von Blutglukosemesswerten kleiner als 2,2 mmol/l ohne Symptome einer Hypoglykämie. (Tab. 10)

Tab. 10: Basisdaten und Charakteristika nach der Prävalenz schwerer Hypoglykämien

	Typ 1 Diabetes				Typ 2 Diabetes			
Schwere Hypoglykämien	12-Monats-Prävalenz	Lebenszeit-Prävalenz	nie	p ⁺	12-Monats-Prävalenz	Lebenszeit-Prävalenz	nie	p ⁺
Patienten % (n)	9 (14)	38 (61)	62 (101)		1 (7)	6 (29)	94 (459)	
Frauen % (n)	58 (11)	34 (21)	47 (47)	0,130	29 (2)	45 (13)	42 (193)	0,769
Alter (J)	49 ±15	50 ±14	50 ±15	0,999	66 ±6	70 ±10	67 ±10	0,167
Diabetesdauer (J)	27 ±15	26 ±13	17 ±13	<0,001	16 ±7	20 ±8	15 ±9	0,011
HbA1c (%)	6,6 ±1,0	7,0 ±0,8	6,8 ±0,8	0,318	6,0 ±0,8	6,5 ±0,8	6,7 ±0,8	0,231
NSH* (n/Woche)	1,77	1,79	1,51	0,323	0,85	0,34	0,21	0,301
BGSM** (n/W)	40 ±10	36 ±9	33 ±8	0,035	28 ±9	22 ±9	19 ±11	0,070
Blutglukoseschwelle erster Symptome (mmol/l)	2,8 ±0,9	3,1 ±0,7	3,4 ±0,7	0,006	3,1 ±0,5	3,5 ±0,7	3,8 ±0,7	0,183
Wahrnehmungsstörung % (n)	43 (6)	18 (11)	7 (7)	0,029	0	0	1 (4)	0,614
Fremdhilfe notwendig % (n)	64 (9)	30 (18)	6 (6)	0,001	50 (2)	40 (8)	9 (21)	<0,001

*T-Test für unabhängige Stichproben für Patienten mit schweren Hypoglykämien im Leben und Patienten ohne schwere Hypoglykämien. *NSH: nicht schwere Hypoglykämien, **BGSM: Blutglukoseselbstmessung.

6 Diskussion

Bisherige Untersuchungen zu Hypoglykämien beziehen sich vor allem auf Patienten mit Typ 1 Diabetes oder auf die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien. Durch Schulungsprogramme und optimierte Therapieformen konnten zunehmend Verbesserung in diesen Bereichen erreicht werden und so rücken auch wegen der zahlenmäßigen Überlegenheit Patienten mit Typ 2 Diabetes und nicht schwere Hypoglykämien in den Vordergrund. (Sämann et al. 2005) Die hier vorgelegte Studie erfasst schwere wie auch nicht schwere Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes in unterschiedlichen Therapieformen. Zudem untersuchten wir die begleitenden Umstände mit verschiedenen Risikofaktoren sowie Aspekte des täglichen Lebens wie Angst vor Hypoglykämien und es erfolgte eine Subgruppenanalyse für berufstätige Patienten.

6.1 Erfassung und Definition von Hypoglykämien

Durch den starken Einfluss der Definition von Hypoglykämien auf die Ergebnisse zur Häufigkeit ihres Auftretens, insbesondere jedoch auch ihrer Einteilung bezüglich des Schweregrades, ist eine konsistente Definition innerhalb von Studien, Behandlungszentren mit deren medizinischem Personal notwendig, um vergleichbare Daten zur Verfügung zu stellen.

6.1.1 Hypoglykämien und Blutglukoseselbstkontrolle

Hinsichtlich der Definition anhand von Blutglukosemesswerten erfragten wir die Blutglukoseschwelle erster Hypoglykämiesymptome, wobei wiederum Unterschiede zwischen den Diabetestypen und innerhalb der Therapieformen für Patienten mit T2DM deutlich werden. Außerdem zeigte sich die bekannte Problematik der eingeschränkten Verordnungsfähigkeit angesichts des nicht nachweisbaren Nutzens der Blutglukoseselbstmessung (BGSM) für Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie.

(IQWiG 2009b) BGSM führten 64 % bzw. 56 % der Patienten mit T2DM und insulinotroper bzw. nicht-insulinotroper oraler Medikation durch und 72 % bzw. 66 % der Patienten mit Hypoglykämien konnten einen Schwellenwert für Symptome nennen. Bei Patienten mit T2DM und Insulintherapie führten nahezu alle Patienten BGSM durch, jedoch nur 88 % der Patienten mit Hypoglykämien so häufig, dass sie einen Schwellenwert für erste Hypoglykämiesymptome nennen konnten. Alle Patienten mit T1DM führten regelmäßig BGSM durch, was angesichts möglicher Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen von besonderer Bedeutung ist.

Zudem stellt sich die Problematik asymptomatischer, biochemischer Hypoglykämien, die bereits innerhalb der DCCT beschrieben wurden. (DCCT 1991) Ebenso können unidentifizierte, nächtliche Hypoglykämien zu Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen führen. (Veneman et al. 1993) Hierbei stellt das sogenannte „Dead in bed“-Syndrom eine große Angst für Patienten dar. Mittels retrospektiver kontinuierlicher interstitieller Blutglukosemessung konnte erstmals eine SH ursächlich hierfür nachgewiesen werden. (Tanenberg et al. 2010) So besteht die Hypothese, dass sich durch kontinuierliche interstitielle Blutglukosemessung in Echtzeit nächtliche Hypoglykämien, vor allem SH, verhindern lassen. (Liebl et al. 2012) Hierzu konnten innerhalb der Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen keine verwertbaren Ergebnisse gefunden werden. (IQWiG 2014) Zudem beschreiben Choudhary et al., dass Patienten Alarme der kontinuierlichen interstitiellen Blutglukosemessung im Schlaf nicht merken und Buckingham et al. nennen hierfür Häufigkeiten bei Kindern bis zu 75 %. (Choudhary et al. 2013, Buckingham et al. 2005) An dieser Stelle werden für ausgewählte Patienten mit T1DM und Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen zur Reduktion nächtlicher Hypoglykämien Insulinpumpen empfohlen, die an einen Glukosesensor gekoppelt sind und sich bei Hypoglykämien automatisch für zwei Stunden abschalten. (Choudhary et al. 2011, Ly et al. 2013)

6.1.2 Nicht schwere Hypoglykämien

Für die Definition nicht schwerer Hypoglykämien ergibt sich die Diskussion um die Erfassung mittels Symptomen versus für Diabetes-Typ und -Therapie spezifische

Blutglukosegrenzwerte unter Beachtung von gestörter Hypoglykämiewahrnehmung. So kann die Häufigkeit von NSH durch die Verwechslung mit Symptomen zum Beispiel des kardiovaskulären Systems überschätzt werden. Es kann jedoch auch durch fehlende Symptome bei eingeschränkter Hypoglykämiewahrnehmung und asymptomatischen Hypoglykämien zu falsch niedrigen Angaben kommen.

Abschließend ist zu sagen, dass für die Erfassung nicht schwerer Hypoglykämien unterschiedliche Definitionen notwendig sind. So ist bei Patienten mit T2DM ohne Insulin im klinischen Alltag die Definition auf der Grundlage der typischen Symptome am praktikabelsten, wenn diese auch unspezifisch sein können. Für insulinbehandelte Patienten empfehlen wir die Orientierung an der alten und sehr praktischen Definition von Whipple, der Trias aus Symptomen vereinbar mit einer Hypoglykämie, einer niedrigen Blutglukosekonzentration und Besserung der Symptome nach Anstieg der Blutglukose. Wo die definitionsgemäße Grenze für niedrige Blutglukose liegt, sollte mit sehr viel Bedacht festgelegt werden. Amiel et al. vermuten eine Überschätzung der Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien durch die empfohlenen Grenzen der ADA bei 3,9 mmol/l oder CDA bei 4,0 mmol/l. (Amiel et al. 2008, Clayton et al. 2013) Rein biochemisch gesehen, liegt der Grenzwert für Hypoglykämien bei 2,2 mmol/l für gesunde Probanden. (Marks 1976) Der Grenzwert von 3,0 mmol/l, wie von der EMEA empfohlen, ist für Patienten mit Diabetes hinsichtlich der Problematik von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen praktikabel. (Cranston et al. 1994, EMEA 2012)

6.1.3 Schwere Hypoglykämien

Die Definition schwerer Hypoglykämien beinhaltet innerhalb sämtlicher Untersuchungen das Kriterium der Fremdhilfe. Die Art der Fremdhilfe als Definitionskriterium wird häufig als Hilfe durch Dritte beschrieben, was von der einfachen Hilfestellung wie beispielsweise dem Zureichen von Glucose aus Sorge bis zum Einsatz medizinischen Personals zur intravenösen Glukoseinfusion reichen kann. Um die Hilfe durch Dritte hinsichtlich der Bedeutung besser einschätzen zu können, befragten wir unsere Patienten zu der Notwendigkeit von Fremdhilfe, die sie während nicht schwerer Hypoglykämien erhalten haben. Zunächst ergab sich, dass zwischen 19 % bis 26 % der Patienten Fremdhilfe erhielten, die sie nicht für notwendig erachtet hatten.

Sehr interessant war, dass sich innerhalb der unterschiedlichen Diabetestypen eine signifikant zehnfach höhere Häufigkeit schwerer Hypoglykämien in den letzten zwölf Monaten für Patienten zeigte, die angaben, manchmal auf Fremdhilfe angewiesen gewesen zu sein. So hatten bei T1DM 50 von 100 Patienten und somit jeder zweite Patient aus dieser Gruppe eine SH in den letzten zwölf Monaten verglichen zu sechs von 100 Patienten, die nie auf Fremdhilfe angewiesen gewesen waren. Bei Patienten mit insulinbehandelten T2DM hatten zehn von 100 Patienten und somit jeder zehnte Patient aus der Gruppe mit gelegentlicher Fremdhilfe eine SH in den letzten zwölf Monaten verglichen zu einem von 100 Patienten, die nie auf Fremdhilfe angewiesen gewesen waren. Für T1DM ergibt sich somit ein um 44 % und T2DM ein um 9 % höheres absolutes Risiko für SH, wenn sie bei NSH auf Fremdhilfe angewiesen sind. Der statistische Vergleich von Patienten mit jederzeit notwendiger Fremdhilfe war wegen der geringen Patientenzahl in dieser Gruppe nicht möglich.

Insgesamt zeigt sich die Bedeutung auf die Erfassung jeglicher Fremdhilfe bei Hypoglykämien, da sich hieraus ein höheres Risiko für SH ergibt. Inwieweit das Kriterium jeglicher Fremdhilfe als Charakteristikum einer SH zu sehen ist, bleibt ein Diskussionspunkt.

6.2 Therapieziele und HbA_{1c}

Die Therapieziele zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen werden wie folgt empfohlen: Für Patienten mit T1DM liegt der angestrebte HbA_{1c}-Wert kleiner 7,5 % ohne Auftreten schwerwiegender Hypoglykämien. (DCCT 1993, Wang et al. 1993, DCCT 1995) Für Patienten mit T2DM werden verschiedene Zielbereiche zwischen 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt. (BÄK et al. 2013)

Eine aktuelle Metaanalyse zeigte für Patienten mit T2DM keinen Nutzen einer intensiven Blutglukosesenkung gegenüber einer konventionellen Therapie hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit und der kardiovaskulären Mortalität, wenn der Ausgangs-HbA_{1c}-Wert unter 8 % lag. (Hemmingsen et al. 2012, Boussageon et al. 2011) Eine

geringe Verminderung nichtfataler Myokardinfarkte in einer einzigen Studie bei erhöhter Gesamtmortalität in der intensiv-behandelten Gruppe wird durch konkurrierende Endpunkte erklärt. Dahingegen ergab sich durch das steigende Risiko schwerer Hypoglykämien ein signifikanter Schaden durch die intensivisierte Diabetestherapie. (ACCORD 2008) Die eingeschlossenen Studien setzten zumeist einen niedrigen HbA_{1c} von kleiner 6 % bis 7 % für Patienten mit T2DM als Zielbereich an, von dem wahrscheinlich manche Patienten nicht profitierten. Zudem handelt es sich teilweise um Studien ohne Blutglukoseselbstmessung und ohne Schulung. Dementsprechend sind neue Untersuchungen erforderlich, um Diabetestherapie in der heutigen Zeit und mit einem angemessenerem Zielbereich unter Berücksichtigung von unerwünschten Nebenwirkungen wie Hypoglykämien für die intensivisierte Therapie zu ermitteln.

Die Gestaltung individueller Behandlungsziele rückt immer mehr in den Vordergrund unter Beachtung folgender Elemente: psychosoziale Situation, Risiken im Zusammenhang mit Hypoglykämien und anderen unerwünschten Wirkungen, Zeit seit Diagnose, Begleiterkrankungen wie auch Gefäßkomplikationen, finanzielle Ressourcen und Lebenserwartung. (Inzucchi et al. 2012) Der Parameter Lebenserwartung macht deutlich, dass zur Einteilung von Zielbereichen das kalendarische Alter ungeeignet ist.

Des Weiteren existiert eine andauernde Diskussion, inwieweit das HbA_{1c} zur Evaluation der Therapiequalität herangezogen werden kann. Insbesondere ist die generelle Übertragbarkeit für ein heterogenes Patientenkollektiv schwierig, in dem zum Teil Patienten in fortgeschrittenem Alter sind, für die es bisher keine systematischen Untersuchungen über adäquate Zielwerte gibt. Dass es in jedem Falle notwendig ist, den Zielbereich für den HbA_{1c} mit dem Alter anzuheben, zeigte eine Studie, in der sich bei Gesunden mit einem Alter von unter 40 Jahre im Vergleich zu Gesunden mit einem Alter von über 70 Jahren der absolute HbA_{1c} um 0,6 % unterscheidet. (Pani et al. 2008) Zudem sind zahlreiche Fehlerquellen des HbA_{1c} bekannt: Eisenmangelanämie, verkürzte Überlebensdauer der Erythrozyten, Hämoglobinopathien, modifizierte Hämoglobine, beispielsweise infolge von Carbamylierung bei Niereninsuffizienz oder bei chronischem Alkoholkonsum. (Stettler et al. 2000) Solche Komorbiditäten der Patienten werden wiederum mit dem Alter häufiger. Dies zeigte sich auch in unserer

Untersuchung am Beispiel eines 70-jährigen Rentners mit T2DM unter Therapie mit Metformin, der an einer chronisch lymphatischen Leukämie erkrankt war und das niedrigste HbA_{1c} von 4,0 % aufwies. All diese Aspekte sind bei den Therapiezielen älterer Menschen zu berücksichtigen, um gefährliche Überbehandlungen zu vermeiden. So sollte die Vermeidung von Hypoglykämien das Therapieziel mit oberster Priorität für diese Personengruppe sein, da sich auch bei unseren Patienten mit T2DM eine Korrelation von häufigen NSH und dem Auftreten von SH zeigte, die potentiell letal verlaufen können. (Cox et al. 2007) Somit dienen NSH als Frühwarnzeichen und sind wegen ihres häufigeren Vorkommens, besser zu erfassen.

Unbemerkt veränderte HbA_{1c}-Normbereiche, wie sie in unserer Studie aufgetreten sind, stellen ebenfalls eine Grundlage für mögliche Überbehandlung dar und zeigen die Wichtigkeit richtiger Messungen und Zielbereiche wie auch eine konsequente Infragestellung einer Überbehandlung bei häufigen hypoglykämischen Ereignissen. (Kloos et al. 2011)

Zusätzlich zeigte sich eine steigende Häufigkeit von NSH bei Patienten mit insulinbehandelten T2DM mit längerer Diabetesdauer, häufigeren Insulininjektionen und mehr SH unabhängig von HbA_{1c} und der Insulindosis, was angesichts der oben genannten Aspekte ebenfalls ein Hinweis auf Überhandlung sein kann. So empfehlen die Leitlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence für T2DM weniger stringente HbA_{1c}-Zielwerte als kleiner 7,5 % für Patienten mit längerer Zeit seit Diagnose und mit Drittlinientherapie mit zwei oder mehr Medikamenten. (National-Institute-For-Health-And-Clinical-Excellence 2010) Hierbei sollte die Lebensqualität mit weniger Hypoglykämien im Vordergrund stehen.

Bei Patienten mit T1DM und rezidivierenden Hypoglykämien sowie reduziertem Insulinbedarf sollte man auch an die Manifestation eines Morbus Addison denken, der innerhalb eines polyglandulären Syndroms auftreten kann. (Thomas et al. 2004)

6.3 Vergleich der vorliegenden Studie

6.3.1 *Patientencharakteristika*

Die Charakteristika der Patientenkohorte betrachtend zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu anderen Studien. Unsere strukturiert geschulten Patienten waren älter, hatten eine längere Diabetesdauer und ein niedrigeres HbA_{1c}. Alter und Diabetesdauer lassen sich dadurch erklären, dass unser Kollektiv weder von Ein- oder Ausschlusskriterien wie innerhalb von Medikamentenstudien noch von Grenzen einer spezifischen Erfassungsmethode wie Onlinebefragung bestimmt ist. (Östenson et al. 2013, Kulzer et al. 2014) Das niedrigere HbA_{1c} kann einerseits durch unser nahezu vollständig geschultes Patientenkollektiv erklärlich sein, da bereits gezeigt wurde, dass durch strukturierte Patientenschulungen eine verbesserte Stoffwechsellage für Patienten mit T1DM möglich ist. (Sämann et al. 2005) Zudem sind unsere Patienten mit signifikant strengeren Regimen als notwendig behandelt worden, um die Therapieziele zu erreichen, was auf unbemerkt systematisch niedrige HbA_{1c}-Werte zurückzuführen ist. Dies könnte zu einer höheren Rate an Hypoglykämien führen. Wobei auch eine Studie zeigte, dass sowohl Patienten mit Nahenormoglykämie als auch jene mit hohem HbA_{1c} ein erhöhtes Risiko für SH haben. (Lipska et al. 2013)

6.3.2 *Nicht schwere Hypoglykämien*

Die Rate nicht schwerer Hypoglykämien unserer Patienten mit T1DM ist mit den Ergebnissen einer anderen Studie aus Deutschland identisch (1,6 pro Patientenwoche) und lediglich geringfügig niedriger als in einer vorangegangenen europäischen multizentrischen Studie mit ähnlicher Untersuchungsmethode (1,8 pro Patientenwoche). (Östenson et al. 2013, Kulzer et al. 2014) Eine andere ältere Single-Center-Studie einer schottischen Kohorte berichtet eine halb so große Häufigkeit (0,8 pro Patientenwoche). (Pramming et al. 1991) Für Patienten mit insulinbehandelten T2DM korrespondieren unsere Ergebnisse mit denen der schottischen Studie (0,3 pro Patientenwoche, beide) und sind nur etwas geringer als die Häufigkeitsraten der deutschen und europäischen Untersuchungen (0,4 – 0,8 vs. 0,3). (Östenson et al. 2013, Kulzer et al. 2014, Pramming et al. 1991)

Verglichen zu vorangegangenen Medikamentenstudien ist die Inzidenz von NSH in unserer Studie ähnlich zu der Untersuchung von Gallwitz et al.: nicht-insulinotrope OAD: 7 % vs. 6 %, insulinotrope OAD: 36 % vs. 40 %. (Gallwitz et al. 2012) Im Vergleich zu den Ergebnissen von Nauck et al. haben unsere Patienten sowohl eine höhere Inzidenz als auch Ereignisrate von NSH: nicht-insulinotrope OAD: 3 % - 5 % vs. 6% mit 0,06 - 0,08 vs. 0,52 pro Patientenjahr, insulinotrope OAD: 24 % vs. 40% mit 0,86 vs. 8,32 pro Patientenjahr. (Nauck et al. 2012)

Im Vergleich zu Daten der UK-Hypoglycaemia-Study-Group hatten unsere Patienten eine ähnliche Inzidenz bei höherer Ereignisrate von NSH: T1DM 85 % – 87 % vs. 98 % mit 29,0 – 35,5 vs. 83,7 pro Patientenjahr; T2DM mit Insulin: 51 % – 64 % vs. 62 % mit 4,1 – 10,2 vs. 13,5 pro Patientenjahr; T2DM mit insulinotropen OAD: 39 % vs. 40 % mit 1,9 vs. 8,3 pro Patientenjahr. (UK-Hypoglycaemia-Study-Group 2007)

In unserer Vorabstichprobe zeigten sich ähnliche Häufigkeiten nicht schwerer Hypoglykämien pro Woche für das Gesamtkollektiv (T1DM: 1,44 vs. 1,61; T2DM Insulin: 0,32 vs. 0,26; T2DM OAD: 0 vs. 0,08). Hieraus ergibt sich die Annahme, dass zur Erfassung der Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien in unserem Kollektiv eine geringe Patientenzahl ausreichend ist für Patienten mit insulinbehandelten T1DM und T2DM. Dies ist unter anderem für die Beurteilung der Therapiequalität innerhalb der kontinuierlichen Qualitätssicherung von Bedeutung. Für Patienten mit T2DM ohne Insulin braucht man eine deutlich größere Population bzw. ist die tertiäre Patientenversorgung ungeeignet. Somit empfiehlt sich für diese Patientengruppe die Erfassung innerhalb der Primärversorgung, die innerhalb unseres Teams bereits eingeleitet wurde.

6.3.3 Schwere Hypoglykämien

Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien in unserem Kollektiv entspricht den Ergebnissen einer Diabetes-Fachklinik bzw. Reha-Einrichtung (T1DM: 0,11 vs. 0,12 pro Patientenjahr; T2DM mit Insulintherapie: 0,02 vs. 0,03 pro Patientenjahr), liegt entsprechend niedriger als die gemessene Häufigkeit im Akutkrankenhaus (T1DM: 0,31 pro Patientenjahr; T2DM mit Insulintherapie: 0,07 pro Patientenjahr) und ist höher als in

einer Diabetes-Schwerpunktpraxis (T1DM: 0,06 pro Patientenjahr; T2DM mit Insulintherapie: 0,01 pro Patientenjahr) oder beim Hausarzt (T1DM: 0,02 pro Patientenjahr; T2DM mit Insulintherapie: 0,01 pro Patientenjahr; T2DM ohne Insulintherapie: 0,001 pro Patientenjahr). (Sämann et al. 2012, Müller et al. 2008)

Im Vergleich zu Studien, in denen sämtliche Fremdhilfe Dritter als Kriterium für SH galt, ergaben sich bei unseren Patienten erwartungsgemäß niedrigere Inzidenzen und Häufigkeiten schwerer Hypoglykämien, da in unserer Studie Fremdhilfe Dritter nur bei Gabe von Glukose intravenös oder Glukagon intramuskulär als Kriterium für SH galt. So waren Inzidenz und Ereignisrate schwerer Hypoglykämien in den Daten der UK-Hypoglycaemia-Study-Group im Vergleich zu unseren Patienten höher: T1DM 22 % – 46 % vs. 9 % Patienten pro Jahr mit 1,1 – 3,2 vs. 0,1 pro Patientenjahr; T2DM mit Insulin: 7 % – 25 % vs. 2 % Patienten pro Jahr mit 0,1 – 0,7 vs. 0,03 pro Patientenjahr; T2DM mit insulinotropen OAD: 7 % vs. 0 % Patienten pro Jahr mit 0,1 vs. 0 pro Patientenjahr. (UK-Hypoglycaemia-Study-Group 2007) Ebenso zeigte sich eine etwa zehnfach höhere Häufigkeit von SH pro Patientenjahr bei insulinbehandelten Patienten von Östenson et al. (T1DM 0,7; T2DM 0,1 – 0,2), Kulzer et al. (T1DM: 1,0; T2DM 0,2 – 0,5) und Donnelly et al. (T1DM 1,15; T2DM 0,35) verglichen zu unseren Patienten (T1DM 0,12; T2DM 0,03). Übereinstimmend zu diesen Untersuchungen erleben Patienten mit T2DM erwartungsgemäß weniger SH als Patienten mit T1DM und dies schätzungsweise in einem Verhältnis von eins zu drei. (Östenson et al. 2013, Kulzer et al. 2014, Pramming et al. 1991)

Für Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie ergab sich in unserem Kollektiv keine SH im Gegensatz zu Gallwitz et al. mit bis zu 2 % der Patienten sowie einem Ereignis bei Nauck et al.. (Gallwitz et al. 2012, Nauck et al. 2012) Dies kann neben Definition oder Untersuchungszeit, an der geringen Patientenzahl (n=95) in dieser Gruppe liegen, wenn man die Prävalenz schwerer Hypoglykämien für Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie von 0,3 % Patienten pro Jahr in der Hausarztpraxis beachtet. (Sämann et al. 2012)

Patienten mit SH zeigten eine niedrigere Blutglukoseschwelle zur Wahrnehmung erster Symptome. Dies wird im entsprechenden Abschnitt zu

Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen und erhöhtem Risiko für SH diskutiert. Zwischen Patienten mit und ohne SH im Leben zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Diabetesdauer. Die Diabetesdauer für T1DM-Patienten mit SH in den letzten zwölf Monaten war tendenziell länger, sodass Patienten mit längerer Diabetesdauer ein direkt steigendes Risiko haben, SH zu erleben. Bei T2DM war die Zeit seit Diagnose in beiden Gruppen ähnlich, sodass die Zeit seit Diagnose am ehesten für die Zeit unter Risiko steht, jemals eine SH zu erleben. Da für die Untergruppe mit SH in den letzten zwölf Monaten wegen der geringen Patientenzahl kein statistischer Vergleich möglich war, bleiben die Überlegungen zur Bedeutung der Diabetesdauer für das aktuelle Risiko der Patienten SH zu erleben, Vermutungen bleiben. Hinsichtlich der längeren Diabetesdauer ist auch das Risiko des Auftretens von diabetischer Polyneuropathie zu bedenken, die wiederum als Risikofaktor für SH gilt. (Pedersen-Bjergaard et al. 2004) Wegen fehlender Angaben für diabetische Polyneuropathie bei 48 % der Patienten mit T1DM und bei 33 % bei T2DM in unserem Kollektiv ist diese nicht als Risikofaktor in die Regressionsanalyse aufgenommen worden.

6.3.4 Hypoglykämiesymptome

Neuroglykopenische Symptome sind entsprechend der Häufigkeiten von Hypoglykämien häufiger bei T1DM als bei T2DM Patienten und häufiger bei Therapie mit Insulin verglichen zur Therapie ohne Insulin mit oralen Antidiabetika. Patienten mit neuroglykopenen Symptomen und T1DM hatten im Vergleich zu Patienten mit ausschließlich autonomen Hypoglykämiesymptomen eine längere Diabetesdauer, wobei sich hier kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit von NSH zeigte. Eine gestörte Hypoglykämiewahrnehmung als Grund hierfür erscheint eher unwahrscheinlich, da für die Gruppen der mittlere Blutglukosemesswert für erste Hypoglykämiesymptome identisch war. Patienten mit T2DM und neuroglykopenen Symptomen waren erwartungsgemäß älter und hatten mehr NSH. Es gilt weiter zu untersuchen, warum mehr Frauen in dieser Gruppe waren. Insgesamt sind Hypoglykämiesymptome und deren mögliche Veränderung, insbesondere bei Patienten mit T2DM, als Risikofaktor für häufigere NSH zu sehen und sollten deshalb Teil der aktuellen Anamnese sein.

6.3.5 Hypoglykämiewahrnehmungsstörung

In unserer Studie erfolgte die Erfassung von gestörter Hypoglykämiewahrnehmung mittels eines simplen Items. Patienten wurden nach Ereignissen mit Blutglukosemesswerten unter 2,2 mmol/l bzw. 40 mg/dl ohne Symptome einer Hypoglykämie gefragt. Die Prävalenz lag bei 11 % für T1DM und bei 1 % für insulinbehandelten T2DM und somit deutlich niedriger im Vergleich zu anderen Studien (T1DM: 63 – 65 %, T2DM: 49 – 64 %), die zur Erhebung den zusätzlichen Fragebogen nach Pedersen-Bjergaard nutzten. (Östenson et al. 2013, Kulzer et al. 2014) Derzeit existieren drei standardisierte Fragebögen zur Erfassung von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, die je nach Methode signifikant unterschiedliche Prävalenzen gestörter Hypoglykämiewahrnehmung bei Patienten mit T1DM zwischen 26 % - 63 % ergeben. (Gold et al. 1994, Clarke et al. 1995, Pedersen-Bjergaard et al. 2003, Pedersen-Bjergaard et al. 2001) Insgesamt besteht aktuell kein Konsens hinsichtlich eines Goldstandards, weswegen wir für unsere Untersuchung auf einen separaten Fragebogen verzichteten und ein einzelnes Item gewählt haben, um die Problematik orientierend zu erfassen. (Geddes et al. 2007)

Sowohl Patienten mit T1DM als auch mit T2DM und gestörter Hypoglykämiewahrnehmung hatten eine durchschnittlich niedrigere Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung nicht schwerer Hypoglykämien und führten häufiger Blutglukoseselbstmessungen durch. Letzteres wird zur Verbesserung gestörter Hypoglykämiewahrnehmung für Patienten mit T1DM innerhalb des Schulungsprogramms von Hermanns et al. (HyPOS®) empfohlen. (Hermanns et al. 2007) Zudem hatten Patienten mit insulinbehandeltem T2DM und gestörter Hypoglykämiewahrnehmung eine höhere Insulindosis. Für den statistischen Vergleich von Patienten mit und ohne Wahrnehmungsstörungen ist die geringe Patientenzahl in der Gruppe mit gestörter Hypoglykämiewahrnehmung zu beachten.

6.3.6 Zeitliches Auftreten nicht schwerer Hypoglykämien

Pramming beschreibt für Patienten mit T1DM das Auftreten von NSH häufiger am Morgen als am Nachmittag, am Abend oder in der Nacht (4,5 : 2,2 : 1,4 : 1). (Pramming et al. 1991) Im Vergleich hierzu waren NSH bei unseren Patienten mit T1DM eher ein

Problem zwischen den Mahlzeiten, weniger am Morgen. Die Prävalenz nächtlicher Hypoglykämien liegt in anderen Untersuchungen niedriger (T1DM: 22 % - 26 %, T2DM mit Insulintherapie: 22 % – 38 %) als bei unseren Patienten (T1DM: 50 %, T2DM mit Insulintherapie: 40 %, T2DM ohne Insulin: 14 %). (Östenson et al. 2013, Kulzer et al. 2014) Bei uns handelte es sich um eine Erhebung mit der Möglichkeit der Mehrfachnennung, wobei die anderen Untersuchungen den proportionalen Anteil erfassten, woraus die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien resultieren können. Insgesamt sind Vergleiche durch fehlende Uhrzeitangaben und die im englischsprachigen Raum differente Nomenklatur erschwert, bei der morgens ebenso den Vormittag miteinschließt.

6.3.7 Angst vor Hypoglykämien

In der vorliegenden Untersuchung haben Patienten mit Diabetes relativ wenig Angst vor Hypoglykämien. In einer vorangegangenen Studie wurde ebenso für T1DM-Patienten keine Korrelation zwischen Angst und Häufigkeit von Hypoglykämien festgestellt. (Pramming et al. 1991) Für T2DM-Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Angst und der Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien wie auch dem Alter. Das weibliche Geschlecht ist in beiden Diabetestypen mit einem höheren Score von Angst assoziiert, wie bereits eine Studie von Sauriol et al. zeigen konnte. (Sauriol et al. 2006) Ebenso gaben weibliche Studienteilnehmer in einer Untersuchung in unserer Behandlungseinrichtung zu Problembereichen in der Diabetesbehandlung mit dem PAID (Problem Areas in Diabetes)–Fragebogen eine signifikant höhere Belastung durch den Diabetes und dessen Behandlungsanforderungen an. Insgesamt hatten 8,9 % unserer Patienten diabetesbezogene Anzeichen für eine Depression. (Kuniß et al. 2013)

6.3.8 Hypoglykämien und Berufstätigkeit

In unserem Kollektiv waren 167 Patienten berufstätig. Eine arbeitsmedizinisch relevante Therapie mit Insulin oder insulinotroper oraler Medikation hatten alle 95 Patienten mit T1DM und 84 % (n=60) der Patienten mit T2DM. Eine gute Stoffwechseleinstellung hatten im Mittel alle Patienten, auch jene mit nicht-insulinotropen OAD (n=12), die potentiell einen sogenannten Insulinvermeidungszwang aufweisen können. Für unser

Kollektiv ist es möglich, dass Patienten mit einem sogenannten Insulinvermeidungszwang sich erst nach Renteneintritt zur Behandlung vorstellen, da zuvor keine spezialisierte Behandlung gewünscht wird.

Die arbeitsmedizinisch vor allem relevanten SH sind in unserem Kollektiv bei Patienten mit T1DM und ICT zu 6,6 % und bei CSII zu 10,6 % in den letzten zwölf Monaten aufgetreten. Berufstätige mit T2DM hatten keine SH im letzten Jahr. Nicht schwere Hypoglykämien hatten 96 % der Patienten mit T1DM, 70 % bei T2DM und Insulintherapie und 43 % bei insulinotroper Medikation, wobei nicht alle Patienten auch schon einmal NSH am Arbeitsplatz erlebten. Hierbei wurde nicht erfasst wieviele der schweren und nicht schweren Hypoglykämien während der Arbeit aufgetreten sind, weswegen die Aussagekraft hinsichtlich der arbeitsplatzbezogenen Häufigkeit von Hypoglykämien limitiert ist. Unsere insulinbehandelten Patienten hatten mit 0,06 SH pro Patientenjahr weniger SH verglichen zu den Daten insulinbehandelter Patienten mit T1DM (n=216) und T2DM (n=27) einer schottischen Forschergruppe von 2005 mit 0,98 SH pro Patientenjahr. Dieser Unterschied ist am ehesten wiederum definitionsbedingt bezüglich jeglicher notwendiger Fremdhilfe bedingt, wobei im arbeitsmedizinischen Bereich dies auch von besonderer Bedeutung ist. Gelegentlich notwendige Fremdhilfe bei NSH gaben 11 % unserer Patienten an, wobei die genaue Häufigkeit der Anzahl von NSH mit Fremdhilfe nicht erfasst ist. Nicht schwere Hypoglykämien waren in der schottischen Population seltener (8 vs. 65 NSH pro Patientenjahr). (Leckie et al. 2005)

6.4 Bedeutung von Patientenschulung

Strukturierte Behandlungs- und Schulungsprogramme erhalten nicht zuletzt durch das aktuelle Positionspapier der American Diabetes Association und der European Association for the Study of Diabetes höchste Priorität in der Therapie des Diabetes. (BÄK et al. 2012) So wiesen Pieber et al. den Nutzen von Schulungen im ambulanten Bereich für Patienten mit T1DM mit Verbesserung von HbA_{1c} (vor Schulung: 8,7 %, nach 3 Jahren: 7,5 %) und der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien (vor Schulung: 0,46 Ereignisse pro Patientenjahr, nach 3 Jahren: 0,13 Ereignisse pro Patientenjahr) nach. (Pieber et al. 1995) Sämann et al. konnten diesen Nutzen von Schulungen auch für den

stationären Bereich für Patienten mit T1DM mit Verbesserung von HbA_{1c} (vor Schulung: 8,1 %, nach einem Jahren: 7,3 %) und der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien (vor Schulung: 0,37 Ereignisse pro Patientenjahr, nach einem Jahren: 0,14 Ereignisse pro Patientenjahr) zeigen. (Sämann et al. 2005) In unserer Poliklinik werden evaluierte Patientenschulungsprogramme für verschiedene Zielgruppen regelhaft angeboten: Intensivierte Insulinbehandlung (Jörgens et al. 1993), Konventionelle Insulintherapie (Müller et al. 1998) und Therapie ohne Insulingabe (Kronsbein et al. 1988). Zudem bieten wir erneute Schulungen bei Therapieumstellung oder auch einen Aufenthalt in der Tagesklinik mit intensiver Betreuung und Beratung unter nahezu Alltagsbedingungen der Patienten an.

6.5 Inanspruchnahme tertiärer Behandlungseinrichtungen

Das Patientenkollektiv einer universitären Diabetes-Ambulanz unterliegt einem Selektionsbias und ist somit nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Patienten mit Diabetes. Einerseits sind die Patienten in der Lage eine ambulante Sprechstunde aufzusuchen, weswegen sie gesünder sind als Patienten, die der Allgemeinmediziner in Hausbesuchen behandelt. Andererseits werden unsere Patienten meist wegen Therapieproblemen durch den Hausarzt in unsere Einrichtung überwiesen. Insbesondere unsere diabetische Fußambulanz betreut Patienten, die bereits Spätkomplikationen des Diabetes haben.

Durch Einführung der Disease-Management-Programme (DMP) nimmt die Zahl der Überweisungen zu Einrichtungen der spezialisierten Diabetesbehandlung zu. (Linder et al. 2011) So ergibt sich aus dem Qualitätssicherungsbericht in Nordrhein 2011, dass 78,3 % der im DMP eingeschriebenen Patienten mit T1DM und 8 % der Patienten mit T2DM in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis betreut wurden. In spezialisierten Einrichtungen betreute Patienten mit T1DM waren älter (46 vs. 41 Jahre), hatten einen niedrigeren HbA_{1c} (7,9 vs. 8,0 %) und Patienten mit T2DM waren etwas jünger (67 vs. 68 Jahre). Im Vergleich hierzu sind unsere Patienten mit T1DM älter (50 Jahre) und haben ein niedrigeres HbA_{1c} (6,9 %). Patienten mit T2DM haben ein dem DMP-Kollektiv

entsprechendes Alter (67 Jahre), jedoch einen deutlichen Unterschied innerhalb der Therapieformen: Insulin 80 % vs. 35 %, Metformin 10 % vs. 50 % und Glibenclamid 9 % vs. 7 %. Nichtsdestotrotz wird unser Patientenkollektiv durch die Teilnahme am DMP mit der Regelversorgung der Patienten, aber auch durch die steigende Zuweisung von Patienten insbesondere mit T1DM zunehmend repräsentativer hinsichtlich der Gesamtpopulation.

In unserer Studie konnte nicht der Überweisungsgrund zu einem tertiären Versorgungszentrum erfasst werden. Als häufigster Anlass lässt sich ein hoher HbA_{1c} vermuten, aber vor allem bei T1DM sind auch Hypoglykämien ein häufiger Grund. Bisher werden innerhalb des DMP als Überweisungsgründe HbA_{1c} und Fußläsionen erfasst. Wir empfehlen an dieser Stelle ebenfalls Hypoglykämien als Überweisungsgrund zu erfassen, da es sich hierbei genau wie bei den Fußläsionen um einen Endpunkt und nicht wie dem HbA_{1c} um einen Surrogatparameter handelt.

6.6 Weitere Besonderheiten und limitierende Faktoren dieser Untersuchung

Die Verwendung der elektronischen Patientenakte EMIL® bietet validere demographische Daten im Gegensatz zur alleinigen Selbstangabe durch Patienten, was sich insbesondere für die Erfassung des Diabetestypen bei Kulzer et al. zeigte. Hier haben 9 % der T1DM-Patienten als Therapieform eine alleinige Basalinsulintherapie angegeben, weswegen die Autoren am ehesten von der Falschangabe des Diabetestypen ausgehen. (Kulzer et al. 2014)

Eine potentielle Fehlerquelle unserer Studie stellt die retrospektive Datenerfassung der Hypoglykämien dar, wobei Hypoglykämien durch die Patienten im Diabetestagebuch kontinuierlich erfasst wurden und die ärztliche Anamnese sich auf die letzte Woche bzw. den letzten Monat bezog. Zudem zeigten bereits Donnelly et al. vergleichbare Daten zur Häufigkeit von nicht schweren und schweren Hypoglykämien, die zugleich retrospektiv mit Fragebogen als auch prospektiv im Diabetestagebuch erfasst wurden: 411 Patienten mit T1DM hatten NSH mit einer Häufigkeit von 1,6 pro Woche retrospektiv bzw. 1,8 pro Woche prospektiv und SH mit 0,029 pro Woche retrospektiv

bzw. 0,027 pro Woche prospektiv. (Donnelly et al. 2005) Zwei weitere Studien zeigten bei insulinbehandelten Typ 1 und Typ 2 Diabetes vergleichbare Häufigkeiten für NSH in den vorangegangenen vier Wochen und der letzten Woche in jeweils vier Wellen, die mittels Online-Fragebogen retrospektiv erfasst wurden: T1DM 1,6 bzw. 1,8 NSH pro Patientenwoche; T2DM 0,3 - 0,7 bzw. 0,4 - 0,7 NSH pro Patientenwoche und T1DM 1,5 bzw. 1,6 NSH pro Patientenwoche; T2DM 0,3 - 0,5 bzw. 0,6 - 0,7 NSH pro Patientenwoche. Die tendenziell niedrigere Häufigkeit in der ersten Welle mit Angabe der Hypoglykämien in den letzten vier Wochen kann dadurch begründet sein, dass die Patienten im Verlauf für die Fragestellung sensibilisiert waren. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine einzeitige retrospektive Erfassung geringere Häufigkeiten ergibt. (Östenson et al. 2013, Kulzer et al. 2014) Unabhängig davon wird generell für retrospektive Erfassungen von Hypoglykämien Neuroglykopenie als Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses diskutiert. (Sommerfield et al. 2003)

Aufgrund des Umfangs der Untersuchung wurde auf die Erfassung von Folgekomplikationen verzichtet. Die Insulindosis wurde erfasst, jedoch sind Dosierungen der oralen Medikamente in Textfeldern dokumentiert und nur mit großem Aufwand auswertbar. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig ausgefüllt, wodurch Falschangaben durch Patienten nicht auszuschließen sind. So kann es bei der eventuell schambesetzten Frage nach Notwendigkeit von Fremdhilfe zu Underreporting kommen. Verzerrung durch Indikation ist möglich, da diese Studie im Gegensatz zur Erhebung von Hypoglykämien innerhalb randomisiert kontrollierter Therapiestudien oder innerhalb bestimmter Zulassungsstudien neuerer Medikamente Hypoglykämien als primären Endpunkt hatte und aus der Patientenperspektive erfasste. Ein geringes Untersucher-Bias ist möglich, da bei offenen Fragen von Patientenseite oder Unstimmigkeiten der elektronischen Krankenakte mit den Antworten des Fragebogens, Kontakt mit einer Ansprechpartnerin stattgefunden hat. Außerdem können nur Assoziationen dargestellt und keine kausalen Zusammenhänge hergestellt werden, da es sich um eine Querschnittuntersuchung handelt.

7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Nicht schwere Hypoglykämien sind für alle Patienten mit Typ 1 Diabetes und für etwa die Hälfte der Patienten mit Typ 2 Diabetes eine bekannte Nebenwirkung der medikamentösen Diabetestherapie. Zudem zeigte sich für Typ 2 Diabetes eine Korrelation nicht schwerer Hypoglykämien mit dem Auftreten von schweren Hypoglykämien, die potentiell letal verlaufen können. Somit sind sie ein Frühwarnzeichen und wegen ihres häufigeren Vorkommens besser zu erfassen. Wir empfehlen die systematische Erfassung von nicht schweren Hypoglykämien in der Routineversorgung. Weiterhin sollten NSH als Parameter zur Therapieevaluation genutzt werden und hierbei ihren Weg in Behandlungsleitlinien und Disease-Management-Programme finden. Insbesondere für ältere Patienten sollte die Vermeidung von Hypoglykämien ein Therapieziel mit hoher Priorität sein. So zeigte sich eine steigende Häufigkeit von nicht schweren Hypoglykämien bei Patienten mit insulinbehandeltem T2DM mit längerer Diabetesdauer, häufigeren Insulininjektionen und mehr schweren Hypoglykämien unabhängig von HbA_{1c} und der Insulindosis, was ein Hinweis für Überhandlung aber auch mangelnde Schulung sein kann.

Der Vorteil neuerer Diabetesmedikamente, das reduzierte Risiko nicht schwerer Hypoglykämien, verliert an Bedeutung angesichts der niedrigen Frequenz nicht schwerer Hypoglykämien bei T2DM-Patienten mit oraler Medikation. Eine Korrelation der Häufigkeit von nicht schweren Hypoglykämien zu Angst vor Hypoglykämien zeigte sich dabei nur für Patienten mit T2DM mit und ohne Insulintherapie.

Die unterschiedlich verwendeten Definitionen von Hypoglykämien erschweren die Vergleichbarkeit zwischen den Studien. Es ist wahrscheinlich, dass für die Erfassung nicht schwerer Hypoglykämien unterschiedliche Definitionen notwendig sind. Für insulinbehandelte Patienten empfehlen wir die Orientierung an der alten und sehr praktischen Definition von Whipple, der Trias aus Symptomen vereinbar mit einer Hypoglykämie, einer niedrigen Blutglukosekonzentration und Besserung der Symptome nach Anstieg der Blutglukose. Der Grenzwert von 3,0 mmol/l ist für Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes hinsichtlich der Problematik von

Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen und zur Vermeidung der Überschätzung von Hypoglykämien sicherlich praktikabel.

Für Patienten mit T2DM ohne Insulin scheint im klinischen Alltag die Definition allein anhand der typischen Symptome am praktikabelsten, auch wenn diese auch unspezifisch sein können. Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien ist sehr stark abhängig vom Kriterium der Notwendigkeit von Fremdhilfe. Die Notwendigkeit von Hilfestellung durch Dritte bei nicht schweren Hypoglykämien sollte definitiv als Risikofaktor erfragt werden, da Patienten, die schon einmal Fremdhilfe benötigten, zehnmal häufiger schwere Hypoglykämien haben. Inwieweit das Kriterium jeglicher Fremdhilfe als Charakteristikum einer schweren Hypoglykämie zu sehen ist, bleibt weiterhin ein Diskussionspunkt. Jedoch sollte die Notwendigkeit von Fremdhilfe im Arbeitsumfeld eine besondere Rolle einnehmen.

Patienten mit schweren Hypoglykämien zeigten eine niedrigere Blutglukoseschwelle zur Wahrnehmung erster Symptome, was im Rahmen von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen dem erhöhten Risiko von SH entspricht. Zudem scheint ein einfaches Item zur Erfassung von gestörter Hypoglykämiewahrnehmung bei T1DM-Patienten ausreichend zu sein. Des Weiteren sind Hypoglykämiesymptome und deren mögliche Veränderung, insbesondere bei Patienten mit T2DM, als Risikofaktor für häufigere NSH zu sehen und sollten deshalb Teil der aktuellen Anamnese sein.

Innerhalb der berufstätigen Patienten zeigte sich eine gute Stoffwechseleinstellung, auch bei jenen mit nicht-insulinotropen OAD, die potentiell einem sogenannten Insulinvermeidungszwang unterliegen. Die Prävalenz der arbeitsmedizinisch vor allem relevanten schweren Hypoglykämien ist in unserem Kollektiv für Patienten mit T1DM vergleichbar zur verwendeten Literatur. Für insulinbehandelte T2DM-Patienten zeigte sich eine deutlich niedrigere Häufigkeit, die Beachtung in den Richtlinien finden sollte.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

9 Anhang

9.1 Fragebogen Hypoglykämien



Universitätsklinikum Jena · KIM III · D-07740 Jena

Universitätsklinikum Jena

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Nephrologie, Rheumatologie/Osteologie,
Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. G. Wolf

Funktionsbereich Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen
 Leiter: Prof. Dr. med. U.A. Müller, MSc

Behandlungseinrichtung für Typ-1 und Typ-2-Diabetes,
 ambulante und stationäre Fußbehandlungseinrichtung
 nach den Richtlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft

Die Klinik für Innere Medizin III ist
 nach
 DIN EN ISO 9001:2000-12 zertifiziert

Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,

um die Behandlungsqualität stets noch weiter verbessern zu können, möchten wir Daten über leichte und schwere Unterzuckerungen als Nebenwirkungen der Therapie des Diabetes mellitus erfassen.

Wir bitten Sie diesen Fragebogen wahrheitsgetreu und vollständig auszufüllen.

Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt und in Ihrer Akte abgelegt.

Bitte beantworten Sie jede Frage und kreuzen Sie, falls Sie sich nicht sicher sind, das am ehesten Zutreffende an oder fragen Sie das medizinische Personal.

Wir danken Ihnen für Ihre Mithilfe, die Patientenbehandlung noch weiter zu verbessern.

■ Station 431
 Bettenhaus 4, Ebene 3
 Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen
 Erlanger-Allee 101, 07747 Jena

Stationsarzt 9326838-39
 Stationschwester 9326830-31-33
 9324323
 Oberarzt 9326835
 Diabetesberatung

■ Poliklinik/Tagesklinik
 Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen
 Bachstraße 18, 07743 Jena

Anmeldung
 Stoffwechselerkrankungen
 Endokrinologie
 Fußambulanz
 Oberarzt
 Diabetesberatung

■ Sekretariat Funktionsbereich
 Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen

934655 Telefon 934843
 934656 Telefax 933009
 934657 ■ Klinische Studien 933071
 934719 ■ <http://www.med.uni-jena.de/kim3/>
 934240
 934721

■ Vorwahl: +49 36 41

Körperschaft des öffentlichen Rechts und Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 Bachstraße 18, 07743 Jena Telefon: 03641 9300; Internet: www.uniklinikum-jena.de
 Verwaltungsratsvorsitzender: Prof. Dr. Walter Bauer-Wabnegg
 Medizinischer Vorstand: Prof. Dr. Klaus Hoffken
 Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. Klaus Benndorf
 Kaufmännischer Vorstand: Rudolf Kruse

Bankverbindung:
 BLZ: 830 530 30
 Kto.: 221
 Steuernummer: 161/144/02978

Sparkasse Jena

1) Welche der genannten Symptome haben Sie innerhalb der Diabetes Schulung bzw. von Ihrem Arzt als Unterzuckerungszeichen kennen gelernt (Mehrfachnennungen möglich)?

- | | | |
|---|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Benommenheit | <input type="checkbox"/> Schwindel | <input type="checkbox"/> Angstgefühl |
| <input type="checkbox"/> Durst | <input type="checkbox"/> Sehstörungen | <input type="checkbox"/> weiche Knie |
| <input type="checkbox"/> Heißhunger | <input type="checkbox"/> Herzklopfen | <input type="checkbox"/> Verwirrtheit |
| <input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit | <input type="checkbox"/> Schwitzen | <input type="checkbox"/> starker Harndrang |
| <input type="checkbox"/> Sprachstörungen | <input type="checkbox"/> Zittern | <input type="checkbox"/> aufgeregtes Verhalten |

2) Hatten Sie schon einmal eine schwere Unterzuckerung (War eine Glukoseinjektion (Traubenzucker) in die Vene durch Arzt/Rettungssanitäter bzw. eine Glukagoninjektion (Notfallspritze) durch Angehörige in den Muskel bzw. eine Krankenhauseinweisung nötig)?

- ☐ Nein.
- ☐ Ja, ich hatte _____ schwere Unterzuckerung/en in den letzten 12 Monaten beziehungsweise _____ schwere Unterzuckerungen in meinem bisherigen Leben.

Alle folgende Fragen beziehen sich auf leichte Unterzuckerungen

Eine leichte Unterzuckerung liegt dann vor, wenn Sie typische Anzeichen spüren (siehe Frage 4) und ihr **Messwert relativ niedrig liegt oder** Sie keine Anzeichen spüren und einen Blutzuckermesswerte kleiner als 2,2 mmol/l oder 40 mg/dl haben.

3) Wie oft hatten Sie leichte Unterzuckerungen in den letzten 12 Monaten?

- ☐ keine in den letzten 12 Monaten (weiter mit Frage 15)
- ☐ _____ pro Woche (weiter mit Frage 4)
- ☐ _____ pro Monat (weiter mit Frage 4)
- ☐ _____ pro Jahr (weiter mit Frage 4)

→ nächste Seite

4) Folgende Zeichen habe ich während meiner Unterzuckerungen gespürt:

Symptome	immer	häufig	selten	nie
Schwitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzklopfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zittern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprachstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Heißhunger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weiche Knie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5) Wie niedrig ist Ihr Blutzuckermesswert, wenn Sie die ersten Unterzuckerungszeichen spüren?

- ☐ Unbekannt.
- ☐ Bei einem Blutzuckermesswert von _____

6) Woran spüren Sie zuerst, dass Sie eine leichte Unterzuckerung haben?

- ☐ An typischen Anzeichen. Als erstes spüre ich _____.
- ☐ Ich spüre keine Anzeichen. Ich habe jedoch Messwerte kleiner als 2,2 mmol/l oder 40 mg/dl gehabt. Messwerte _____

→ nächste Seite

7) Was waren Ihrer Meinung nach die Ursache/n für Ihre leichten Unterzuckerungen? (Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ Auslassen einer Hauptmahlzeit
- ☐ verspätete Einnahme einer Hauptmahlzeit
- ☐ Auslassen einer Zwischenmahlzeit
- ☐ verspätete Einnahme einer Zwischenmahlzeit
- ☐ übliche Tabletteneinnahme bzw. Insulindosis war zu hoch
- ☐ Korrektur mit Insulindosis war zu hoch
- ☐ körperliche Tätigkeit oder Sport
- ☐ akute Erkrankung (z.B. Erbrechen oder Durchfall)
- ☐ Alkoholgenuss
- ☐ Sonstige: _____ oder ☐ Unbekannt

8) Zu welchen Zeiten traten Ihre Unterzuckerungen auf? (Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ Morgens 6 – 9 Uhr
- ☐ Nachmittags 14 – 18 Uhr
- ☐ Vormittags 9 – 12 Uhr
- ☐ Abends 18 – 22 Uhr
- ☐ Mittags 12 – 14 Uhr
- ☐ Nachts 22 – 6 Uhr

9) Wo kam es bei Ihnen zu Unterzuckerungen? (Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ Arztpraxis/Krankenhaus
- ☐ am Steuer eines Kraftfahrzeuges
- ☐ Straße
- ☐ Garten
- ☐ Reisen
- ☐ Arbeitsplatz/ Schule
- ☐ Wohnung
- ☐ Bett
- ☐ Sonstige: _____

→ nächste Seite

10) Welche Personen befanden sich in Ihrer Nähe und haben eventuell Gegenmaßnahmen ergriffen? (Mehrfachnennungen möglich)

Personen	In der Nähe	Gegenmaßnahme ergriffen
Partner/in	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Familienangehörige	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arbeitskollegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Freunde/Bekannte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fremde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niemand	<input type="checkbox"/>	

11) War fremde Hilfe nötig oder konnten Sie sich alleine helfen?

(Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ Ich war auf die Hilfe anderer Personen angewiesen.
- ☐ Ich habe selber alle nötigen Gegenmaßnahmen ergriffen.

12) Welche Gegenmaßnahmen wurden von Ihnen oder anderen Personen bei Ihren Unterzuckerungen ergriffen? (Mehrfachnennungen möglich)

Welche führten zu einer Besserung?

Maßnahme	Ergriffen	Wirksam
vorgezogene normale Mahlzeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
zuckerhaltige Getränke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traubenzucker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Süßigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13) Wie stark fühlen Sie sich durch Unterzuckerungen beeinträchtigt?

Sehr stark beeinträchtigt

gar nicht beeinträchtigt

☐ 6☐ 5☐ 4☐ 3☐ 2☐ 1**14) Hatten Sie Schwierigkeiten durch Unterzuckerungen am Arbeitsplatz?**

Große Schwierigkeiten

keine Schwierigkeiten

☐ 6☐ 5☐ 4☐ 3☐ 2☐ 1

☐ Frage ist für mich nicht zutreffend. Ich hatte an meinem letzten Arbeitsplatz noch keinen Diabetes (z.B. jetzt Rentner oder momentan arbeitslos).

15) Haben Sie Angst vor Unterzuckerungen?

Sehr große Angst

keine Angst

☐ 6☐ 5☐ 4☐ 3☐ 2☐ 1**16) Welche Ängste bzw. Einschränkungen im täglichen Leben oder auch Schwierigkeiten am Arbeitsplatz haben Sie durch (mögliche) Unterzuckerungen?**

Damit wir Sie für eventuelle Rückfragen zurückrufen können, wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie bitte Ihre Telefonnummer hinterlassen.

Telefonnummer: _____

Ich bin damit einverstanden, dass die in diesem Fragebogen erhobenen Angaben in meiner Akte abgelegt werden.

Unterschrift: _____

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

9.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Charakterisierung der Patienten mit Typ 1 Diabetes

Tab. 2: Charakterisierung der Patienten mit Typ 2 Diabetes

Tab. 3: Basisdaten und Charakteristika nach der Häufigkeit nicht schwerer Hypoglykämien

Tab. 4: Lineares Regressionsmodell, abhängige Variable: Nicht schwere Hypoglykämien

Tab. 5: Patienten mit neuroglykopenen Symptomen (Sehstörung, Sprachstörung)

Tab. 6: Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung

Tab. 7: Notwendigkeit von Fremdhilfe durch Anwesende bei nicht schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes

Tab. 8: Notwendigkeit von Fremdhilfe durch Anwesende bei nicht schweren Hypoglykämien bei Patienten mit insulinbehandelten Typ 2 Diabetes

Tab. 9: Charakterisierung der berufstätigen Patienten

Tab. 10: Basisdaten und Charakteristika nach der Prävalenz schwerer Hypoglykämien.

9.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Symptome nicht schwerer Hypoglykämien

Abb. 2: Ursachen nicht schwerer Hypoglykämien

Abb. 3: Zeitpunkt nicht schwerer Hypoglykämien

Abb. 4: Orte nicht schwerer Hypoglykämien

Abb. 5: Personen in der Nähe während nicht schwerer Hypoglykämien

Abb. 6: Fremdhilfe durch Anwesende bei nicht schweren Hypoglykämien

Abb. 7: Angst vor Hypoglykämien

9.4 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Ulrich Alfons Müller, Msc für die Bereitstellung des interessanten Themas, für die Unterstützung und kontinuierliche, intensive Betreuung. Durch die gemeinsamen wissenschaftlichen Teamabende, erlernte ich Fähigkeiten zur kritischen Bewertung wissenschaftlicher Arbeiten. Außerdem bedanke ich mich für die Ermutigung und stete Unterstützung die Ergebnisse der Arbeit auf nationalen und internationalen Fachkongressen vorzustellen.

Weiterer Dank gilt Oberarzt Dr. med. Christof Kloos, Frau Dr. rer. nat. Nicolle Müller sowie Herrn Dr. rer. nat. Thomas Lehmann.

Besonderer Dank gilt allen Patienten für die Teilnahme und allen Schwestern der Ambulanz für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, insbesondere Schwester Sylvia Drewelow, ohne deren Hilfe eine reibungslose Organisation und Durchführung der Patientenbefragung nicht möglich gewesen wäre.

Wissenschaftliche Beiträge

- 09.2010 Posterbeitrag vorgestellt auf der 46. Jahrestagung der Europäischen Diabetesgesellschaft mit dem Thema „Fear of hypoglycaemia: low incidence in educated patients with diabetes mellitus“
- 06.2011 Posterbeiträge vorgestellt auf der 46. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft mit dem Themen „Inzidenz nicht schwerer Unterzuckerungen bei insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Abhängigkeit von der Therapieform“, „Probleme am Arbeitsplatz und Inzidenz von schweren und nicht schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus“ und „Angst vor Hypoglykämien: Niedrige Inzidenz bei geschulten Patienten mit Diabetes mellitus“
- 09.2011 Posterbeiträge vorgestellt auf der 47. Jahrestagung der Europäischen Diabetesgesellschaft mit dem Themen „Are older patients with diabetes and insulin therapy under worse glycaemic control?“ und „Frequency of severe and non severe hypoglycaemia and difficulties at workplace in patients with insulin treated diabetes mellitus“

9.6 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Ulrich Alfons Müller, Dr. med. Christof Kloos, Dr. rer. nat. Nicolle Müller, Dr. rer. nat. Thomas Lehmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Arnstadt, 30.03.2015

Katharina Reise